

**DESENVOLVIMENTO DE MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRIA
DERIVATIVA PARA QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE HORMÔNIO
BIOIDÊNTICOS EM PREPARAÇÕES GALÊNICAS E APLICAÇÃO EM CINÉTICA
DE LIBERAÇÃO *IN VITRO*.**

Thamys Layara Bandeira de Sá (Aluno iniciação científica voluntária), Prof^a Dra. Maria das Graças Freire Medeiros (Orientadora, Depto de Farmácia - UFPI), Prof^o. M s. André Luís Meneses Carvalho (Co-Orientador, Depto de Farmácia - UFPI)

Introdução

Segundo Olszewer *et al.* (2009) denomina terapia de modulação hormonal a que é realizada dentro do organismo, através de: suplementação de hormônios sintéticos, fitoterápicos, suplementação de hormônios bioidênticos, suplementos e complementos nutricionais ou alimentares. Terapia de reposição de estrogênios tem sido utilizada para a prevenção dos sintomas pós-menopausa. Estradiol, o estrogênio mais importante no sexo feminino, é responsável por manter as funções fisiológicas importantes, tais como densidade mineral óssea, a função da tireóide, da saúde do sistema cardiovascular, o humor, a função sexual, a elasticidade da pele e da fertilidade (Kenemans *et al.*, 2001).

O estudo da estabilidade deve ser visto como um requisito necessário para a garantia da qualidade do produto, possuindo como objetivo, avaliar a capacidade de um produto em manter as características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas, de segurança e eficácia (BRASIL, 2004).

Quanto aos estudos de permeação *in vitro*, estes permitem avaliar a liberação do fármaco a partir da formulação ideal. Tratando de formulações semissólidas, o modelo da célula vertical de Franz com membrana de cobra tem sido extensamente utilizado. A célula de Franz segue o modelo bicompartimental das células de difusão, possuindo dois compartimentos, um contendo o fármaco (compartimento doador) e outro contendo uma solução onde o fármaco é solúvel, separados por uma membrana natural ou sintética. No modelo de Franz, a disposição é vertical (FRIEND, 1992).

Na primeira fase deste trabalho, o objetivo foi obter e incorporar estradiol bioidêntico na base galênica, assim como, desenvolver e realizar estudos de caracterização dessas formulações galênicas antes e após a incorporação de 0,1% de estradiol caracterizando-as físico-quimicamente e as comparando. Já na segunda parte deste trabalho, em detrimento de alguns interferentes na formulação inicial, o objetivo foi à obtenção e a caracterização de uma microemulsão, contendo o hormônio bioidêntico, estradiol na concentração de 0,25% na formulação e posterior avaliação do seu perfil de liberação *in vitro*.

Metodologia

Para garantir a estabilidade da formulação galênica foram realizados alguns testes de caracterização com a primeira formulação, gel hidroalcolico, tais quais: Resistência á centrifugação, Características organolépticas, Determinação do pH, Espalhabilidade das preparações e solubilidade. Esta última, também avaliada na microemulsão, além da permeação *in vitro*.

Resultados e discussão

Segundo a Farmacopéia Americana estabilidade é definida como a amplitude na qual um produto mantém dentro de limites especificados, as mesmas propriedades e características que possuía quando de sua fabricação, durante o seu período de armazenamento e de uso (BRASIL, 2004).

Os parâmetros a serem avaliados na análise da estabilidade devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto em estudo e dos ingredientes utilizados na formulação.

De modo geral, foram avaliados:

Parâmetros organolépticos, tanto o aspecto, quanto odor e cor do gel alcoólico com e sem estradiol 0,1 %, não apresentaram diferenças, apresentando-se como um gel alcoólico homogêneo e transparente. O pH permaneceu no intervalo entre 6 e 7. Quanto a espalhabilidade houve uma melhora na mesma quando o estradiol foi adicionado. Em se tratando de viscosidade não houve alteração.

Na avaliação da solubilidade, foram testados três meios, os mesmo foram este com suas respectivas solubilidades máximas: etanol 100 % (25,56564 mg/ ml), Etanol: água (1:1)(1,670107 mg/ml), Etanol: água (2:8)(0,05572024 mg/ ml).

Para a segunda formulação (microemulsão 0,25 % de estradiol), foram realizados estudos de solubilidade do estradiol em solução tampão (etanol 20%) com e sem o potencializador da atividade termodinâmica de difusão, lauril sulfato de sódio. Obtendo-se como resultado, uma concentração de estradiol na presença deste potencializador, aproximadamente, duas vezes maior. Outro teste realizado foi à avaliação da permeação *in vitro*. Uma vez que a molécula de estradiol é grande (massa molar 272,38 u) e a epiderme possui o estrato córneo que funciona como uma barreira, nem mesmo a microemulsão que por si só, favorece a permeação (por possuir componentes como miristato e etanol), foi suficiente para que uma quantidade significativa do fármaco fosse permeado.

Conclusão:

Os testes de caracterização que compreendeu alguns parâmetros tais como: propriedades organolépticas, viscosidade, resistência à centrifugação e espalhabilidade foram realizados criteriosamente levando em consideração o registro de qualquer variante e notou que na concentração 0,1% de estradiol mostrou-se estável e compatível com o gel alcoólico.

Entretanto o mesmo gel em que o estradiol apresentava compatibilidade possui interferentes com absorção próxima ao pico máximo de absorção do estradiol (280 nm), assim uma nova formulação foi obtida, microemulsão 0,25 % de etanol, em que testes de solubilidade e permeação *in vitro* foram realizados. Apesar de a solução oferecer condições favoráveis de solubilidade e demais necessárias para estabelecer a condição *sink* para o ensaio, em detrimento do tamanho da molécula de estradiol e o estrato córneo funcionar como barreira uma quantidade ínfima permeou.

Apoio: Farmácia Escola- UFPI; Limav- CCN; NTF- UFPI; Bloco de Farmácia

Referências:

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004.

FRIEND D. R. *In vitro* skin permeation techniques. **Journal of Controlled Release**, v. 18, p. 235-248, 1992.

KENEMANS, P.; VAN UNNIK, G.A.; MIJATOVIC, V.;VAN DER MOOREN, M.J. Perspectives in hormone replacement therapy. *Maturitas*, Ireland, v.38, Suppl, S41-S48, 2001.

OLSZEWER, Efrain *et.al.*. **Terapia de Modulação Hormonal Bioidêntica**. São Paulo: ed.APES, 2009.

Palavra chave: Estradiol. Terapia de Modulação Hormonal Bioidêntica. Permeação cutânea.