



FACULDADES NOVA ESPERANÇA

CURSO DE FARMÁCIA

PÂMELA THAIS GOMES DE OLIVEIRA

**ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE INCREMENTO DE ESTABILIDADE EM  
DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JOÃO PESSOA

2022

PÂMELA THAIS GOMES DE OLIVEIRA

**ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE INCREMENTO DE ESTABILIDADE EM  
DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Faculdade Nova Esperança  
como exigência para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Linha de pesquisa: Desenvolvimento e  
Controle de Qualidade de Produtos  
Farmacêuticos.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Elisana Afonso de Moura Pires

JOÃO PESSOA

2022

O49e

Oliveira, Pâmela Thais Gomes de

Estratégias tecnológicas de incremento de estabilidade em dispersões sólidas: uma revisão sistemática / Pâmela Thais Gomes de Oliveira. – João Pessoa, 2022.  
33f.; il.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Elisana Afonso de Moura Pires.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Solubilidade. 2. Dissolução. 3. Polímero. 4. Tecnologia Farmacêutica. 5. Amorfização. I. Título.

CDU: 615.1

PÂMELA THAIS GOMES DE OLIVEIRA

**ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE INCREMENTO DE ESTABILIDADE EM  
DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Pâmela Thais Gomes de Oliveira do curso de bacharelado em farmácia, tendo obtido o conceito de \_\_\_\_\_, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado(a) em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elisana Afonso de Moura Pires  
Orientadora (FACENE)

---

Prof. Me. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis  
Membro (FACENE)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Maria Ferreira Leite  
Membro (FACENE)

## DEDICATÓRIA

À minha mãe, minha irmã e aos meus amigos.

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que foi meu maior confidente e protetor, me manteve firme e me sustentou, sem ele nada disso seria possível.

À minha mãe, Ângela Gomes, que é e sempre foi meu maior exemplo de força e coragem. À minha irmã, Pollyanna Maria, minha âncora, quem me manteve firme, sendo minha motivação para vencer os piores dias. E ao meu pai, José Ermano, que sempre me incentivou nos estudos. Dedico todo meu esforço a eles.

Às minhas avós, Maria José e Maria Dalva, minhas inspirações na área da saúde, que desde o começo do curso, me encorajaram a permanecer e seguir em frente, mesmo com as dificuldades da vida. E toda minha família, pelo apoio.

Às minhas amigas, Isabelli Lacet, pelas vezes que me ajudou e foi meu ombro amigo, pelas inúmeras vezes que me recebeu em sua casa nas idas aos estágios, me acolheu, junto aos seus pais, e ali pude me sentir em casa. E a Gabriela Alves, por todas as ligações, que foram meus momentos de fuga, e por todas as vezes que me ouviu e me fez ver os problemas por um outro lado e assim poder resolve-los. Obrigada meninas, por sempre me encorajarem, sem vocês muito disso não seria possível.

Aos meus amigos, Ana Luiza Costa, Bruna Medeiros e Petronio Ramos, por terem sido facilitadores nessa caminhada, vocês foram imprescindíveis e tornaram tudo mais leve. Com vocês os dias foram mais fáceis de serem vencidos. Obrigada pela ajuda em todos esses anos de graduação.

Às minhas duplas, Débora Gadelha, obrigada por todas as conversas, risadas, choros e por todos os momentos compartilhados, até mesmo os de estresse. Sua amizade foi essencial. E Amanda Vitória, pelas inúmeras vezes que topou ir comigo para a faculdade fazer o TCC na biblioteca, por ouvir sobre meu trabalho sem pestanejar e me ajudar aonde podia melhorar, foi tudo muito mútuo e recíproco. Meninas, vocês foram importantes demais.

À minha prima, Witorya Gomes, que sempre me encorajou e esteve ao meu lado independente de qualquer coisa. Você é sinônimo de força, também pude acompanhar sua trajetória de perto, e só me fez ter a certeza do quão grandiosa és. Você é meu orgulho e inspiração, obrigada por somar, obrigada pela paciência comigo, obrigada por ouvir minhas lamentações e sempre ter algo para dizer e me trazer para a razão novamente. Te ter por perto nessa trajetória foi crucial, não seria o mesmo sem o seu apoio.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dra. Elisana Afonso, a quem devo grande parcela desse trabalho, que foi construído e teve seu total apoio e dedicação. Esse trabalho foi um processo,

e sem ela nada faria sentido, ela me guiou e me abriu os olhos para tantas coisas, e tê-la junto comigo foi engrandecedor demais. Agradeço pela infinita paciência durante todos esses meses e por ter tido fé em mim mesmo quando não tive. Você me ensinou muito, pude aprender mais do que imaginei, foram ensinamentos além do acadêmico, que quero levar comigo para a vida. Meu muito obrigada!

À minha banca, Prof<sup>a</sup> Dra. Denise Leite, que não poderia faltar no encerramento deste ciclo, que esteve comigo desde o começo e pude sempre sentir o seu apoio. Fostes primordial na minha trajetória. E o Prof. Mestre Yargo Araújo, pela parceria e por sempre estar disposto a ajudar. És exemplo de profissional a ser seguido. Tenho total admiração e respeito, obrigada vocês, pela imensa contribuição, seus ensinamentos ficarão guardados.

E a todos que fizeram parte deste ciclo da minha vida, meu eterno agradecimento.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Fluxograma correspondente as publicações selecionadas .....	14
Figura 2 - Capacidades de carga para ambas as técnicas de formulação. ....	28

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.....	15
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ARP – Aripiprazol	IBR – Ibrutinibe
BCS – Classificação Biofarmacêutica	IFA – Insumo Farmacêutico Ativo
BIC – Bicalutamida	IND – Indometacina
CAN – Candesartan cilexetil	ITR – Itraconazol
CAP – Acetato ftalato de celulose	K – Kelvin
CMZ – Clotrimazol	KVA – Kollidon VA64
CUR – Curcumina	mDSC – Calorimetria Exploratória Diferencial de Temperatura Modulada
DRX – Difração de Raio X	MEG – Meglumina
DS – Dispersão Sólida	NPX – Naproxeno
DAS – Dispersão Sólida Amorfa	NIF – Nifedipina
DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial	North 2 – Indol2-carboxamida
EPO – Eudragit	P188 – Poloxâmero188
FL – Flutamida	P407 – Poloxâmero 407
FTN – Filgotinibe	PEG – Polietilenoglicol
HME – Extrusão por Fusão a Quente	PGS – Amido Pré-gelatinizado
HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose	PVA – Álcool Polivinílico
HPMCAS – HF – Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose grau HF	PVOH – Álcool Polivinílico
HPMCAS-L – Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose grau L	PVP – Polivinilpirrolidona
HPMCP – Ftalato de Hipromelose	PVPVA – Acetato de Polivinilpirrolidona
HP $\beta$ CD – 2-Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	RXB – Rivaroxabana
	SOL – Soluplus
	Tg – Transição Vítreas
	Tm – Temperatura de Fusão
	XRPD – Difração de Raio X em pó

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
2.1 Busca e seleção de dados .....	13
2.2 Análise de dados .....	14
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>19</b>
4.1 Estabilidade de Dispersões Sólidas Amorfas .....	19
4.2 Influência dos excipientes nas Dispersões Sólidas .....	21
4.3 Influência dos parâmetros e estratégias no processo de fabricação de Dispersões Sólidas Amorfas.....	26
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>29</b>

# ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE INCREMENTO DE ESTABILIDADE EM DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## TECHNOLOGICAL STRATEGIES TO INCREASE STABILITY IN SOLID AMORPHOUS DISPERSIONS: A SYSTEMATIC REVIEW

Pâmela Thais Gomes de Oliveira<sup>1</sup>, Elisana Afonso de Moura Pires<sup>2</sup>.

### RESUMO

Para garantir o efeito terapêutico de fármacos com baixa solubilidade aquosa, de acordo com a Classificação Biofarmacêutica, várias estratégias são introduzidas para superar esta limitação tecnológica, sendo a dispersão sólida amorfa (DSA) uma abordagem promissora para desenvolvimento de formulações com características biofarmacêuticas apropriadas. No entanto, a estabilidade das DSA é um dos grandes desafios da indústria farmacêutica, no processo de desenvolvimento e armazenamento, devido ao alto nível de energia livre das dispersões e a sua tendência a cristalização. Neste sentido, esse trabalho teve como objetivo avaliar estratégias tecnológicas para o incremento de estabilidade das dispersões sólidas amorfas, que forneçam sistemas dispersos molecularmente estáveis. Tratou-se de um estudo que foi desenvolvido por meio de uma revisão sistemática da literatura entre os anos de 2017-2022. A coleta ocorreu nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase, utilizando combinações de palavras-chave: dispersão sólida (*solid dispersion*), estabilidade (*stability*) e polímero (*polymer*), através da utilização dos operadores booleanos “E” (“*And*”) e “Ou” (“*Or*”). A estabilidade de DSA foi mantida devido há diversos fatores, os estudos destacaram que a presença de excipientes hidrofílicos, como os polímeros ou surfactantes, em uma formulação é capaz de impedir a cristalização do fármaco, assim como as interações moleculares, como ligação de hidrogênio, visto que, a forte interação entre os componentes resulta na adição de moléculas de baixo peso molecular, propriedades físicas e arranjo espacial das cadeias poliméricas na mistura fármaco-polímero afetando não apenas a estabilidade física, mas também a miscibilidade das dispersões sólidas resultantes. Além disso, os estudos também demonstraram que os métodos de preparo com ênfase na extrusão por fusão a quente, tem grande influência na estabilidade de sistemas amorfos, visto que, o aumento da temperatura do extrusor é primordial na solubilização do fármaco na matriz polimérica, resultado na redução da cristalinidade, isto deve-se, portanto ao seu impacto na mobilidade, solubilidade e cinética de cristalização do fármaco. Em vista disso, a compreensão sobre as estratégias de formulação, seleção de polímeros apropriados e métodos de preparo, bem como a tendência a cristalização de fármacos dispersos em matrizes poliméricas, são de extrema importância para a obtenção de tecnologias mais eficazes para o desenvolvimento de dispersões sólidas amorfas estáveis.

Palavras-chave: Solubilidade. Dissolução. Polímero. Tecnologia Farmacêutica. Amorfização.

### ABSTRACT

To ensure the therapeutic effect of drugs with low aqueous solubility, according to the Biopharmaceutical Classification, several strategies are introduced to overcome this technological limitation, with solid amorphous dispersion (DSA) being a promising approach for the development of formulations with appropriate biopharmaceutical characteristics. However, the stability of DSA is one of the great challenges of the pharmaceutical industry, in the development and storage process, due to the high level of free energy of the dispersions and their tendency to crystallize. In this sense, this work aimed to evaluate technological strategies to increase the stability of amorphous solid dispersions, which provide molecularly stable dispersed systems. This was a study that was developed through a systematic review of the literature between the years 2017-2022. The collection took place in the PubMed, Scopus, Embase databases, using combinations of keywords: solid dispersion (*solid dispersion*), stability (*stability*) and polymer (*polymer*), through the use of the Boolean operators "And" ("*And*") and "Or" ("*Or*"). The stability of DSA was maintained due to several factors, studies highlighted that the presence of hydrophilic excipients, such as polymers or surfactants, in a formulation is capable of preventing crystallization of the drug, as well as molecular interactions, such as hydrogen bonding, since the strong interaction between the components results in the addition of molecules of low molecular weight, physical properties and spatial arrangement of the polymeric chains in the drug-polymer mixture, affecting not only the physical stability, but also the miscibility of the resulting solid dispersions. In addition, the studies also demonstrated that the preparation methods, with emphasis on hot melt extrusion, have a total influence on the stability of amorphous systems, since the increase in the extruder temperature is essential for the solubilization of the drug in the polymeric matrix, resulting in reducing crystallinity, this is therefore due to its impact on drug mobility, solubility and crystallization kinetics. In view of this, understanding about formulation strategies, selection of appropriate polymers and preparation methods, as well as the tendency for crystallization of drugs dispersed in polymeric

matrices, are extremely important for obtaining more effective technologies for the development of dispersions. stable amorphous solids.

Keywords: Solubility. Dissolution. Polymer. Pharmaceutical Technology. Amorphization.

## 1 INTRODUÇÃO

No decorrer do desenvolvimento de um insumo farmacêutico ativo (IFA) em forma farmacêutica sólida designada à administração oral, é primordial que o IFA tenha uma solubilidade aquosa adequada para atingir altas taxas de dissolução e, portanto, uma biodisponibilidade aceitável. Nos últimos anos, as áreas de pesquisa e desenvolvimento tem fornecido inúmeros fármacos com alto potencial terapêutico, dos quais, o uso é restrito em virtude da sua limitada solubilidade aquosa<sup>1</sup>.

Sabendo que a dissolução do IFA e a permeabilidade gastrointestinal são os parâmetros fundamentais que controlam a taxa e a extensão da absorção do fármaco fez-se necessário a proposição do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) para correlacionar a dissolução *in vitro* do fármaco e a biodisponibilidade *in vivo*, no qual as classes II e IV abrangem IFA com baixa solubilidade. A necessidade de formulações eficazes para fármacos BCS classes II e IV levou ao avanço do conhecimento na área de sistemas de liberação de fármacos para administração oral, ao longo dos anos, e ao desenvolvimento de diversas estratégias tecnológicas para superar propriedades biofarmacêuticas insatisfatórias<sup>2</sup>.

Várias tecnologias de formulação foram adotadas para transpor o problema de baixa solubilidade, sendo as dispersões sólidas amorfas (DSA) uma das mais promissoras, por apresentarem um tamanho de partícula reduzido, melhora na molhabilidade, solubilidade e alta porosidade. As dispersões sólidas são tipicamente formadas por um insumo farmacêutico ativo disperso em uma matriz polimérica hidrofílica, utilizando os métodos de preparo de fusão e evaporação de solvente, que são frequentemente usados para misturar intimamente o IFA e o polímero. Alta miscibilidade e fortes interações fármaco-polímero são necessárias para formar um sistema molecularmente disperso. Sendo assim, mistura incompleta ou ineficaz entre IFA e polímero pode acarretar na recristalização durante seu processo ou no armazenamento. Essa incerteza na garantia da estabilidade reduzirá o desempenho da dissolução, dificultado o seu uso<sup>3</sup>.

Embora as DSA apresentem tais vantagens, a principal limitação dos fármacos em estado amorfo é a sua estabilidade. Devido ao estado de alta energia das partículas amorfas dos fármacos, há uma tendência a recristalização, tornando-se então, não estáveis o suficiente para serem formuladas. Considerando essa instabilidade, há diversos estudos de formulações que

buscam estratégias de estabilização das dispersões, através da escolha de polímeros ou mistura de polímeros apropriados, uso de surfactantes que aumentam a solubilidade do fármaco na matriz polimérica e padronização de métodos de preparo que controlam e evitam a recristalização das DSA, contribuindo acentuadamente para a solubilidade aparente e a taxa de dissolução, e conseqüentemente, uma melhora na biodisponibilidade oral do IFA<sup>4</sup>.

Assim, considerando os problemas supracitados, o presente estudo tem por finalidade avaliar estratégias tecnológicas de incremento de estabilidade para a obtenção de dispersões sólidas amorfas, buscando diferentes fatores que afetam a estabilidade e propriedades físico-químicas de fármacos amorfos, bem como diferentes mecanismos que estão envolvidos na estabilização da forma amorfa em matrizes poliméricas, o que deve ser considerado para a seleção racional de polímeros, técnicas de preparação e métodos de caracterização mais recentes para desenvolver sistemas de dispersões sólidas amorfas desejáveis e com tempo de prateleira útil.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 Busca e seleção dos dados**

O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão sistemática da literatura e a busca por artigos foi realizada utilizando com fonte de pesquisa as bases de dados: *Excerpta Medica Database by Elsevier* (EMBASE), *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), como também na base de dados multidisciplinar SciVerseScopus (Scopus). Esta revisão sistemática foi conduzida conforme as diretrizes do *Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA statement), sendo utilizados os seguintes descritores: Dispersão Sólida (*solid dispersion*); Estabilidade (*stability*); Polímero (*polymer*), aplicando os operadores booleano “AND” e “Or” a fim de favorecer as buscas, com publicações entre os anos de 2017 a 2022.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados na língua inglesa; artigos na íntegra que retratassem qualquer tecnologia utilizada no preparo das dispersões sólidas e ativos de origem natural ou sintética. Os critérios de exclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos de revisão, metanálises, resumos, anais de congressos, editoriais/cartas e relatos de casos.

Diante disso, o processo de organização e seleção dos artigos originais para compor esta revisão estão esquematizados no fluxograma a seguir (Figura 1). A estruturação do trabalho foi baseada nas seguintes etapas: 1- identificação (artigos encontrados após a busca pelos

descritores); 2- triagem 3- seleção (artigos avaliados após a leitura do título e resumo); 4- elegibilidade (artigos avaliados na íntegra); 5- inclusão (artigos inclusos na revisão sistemática).

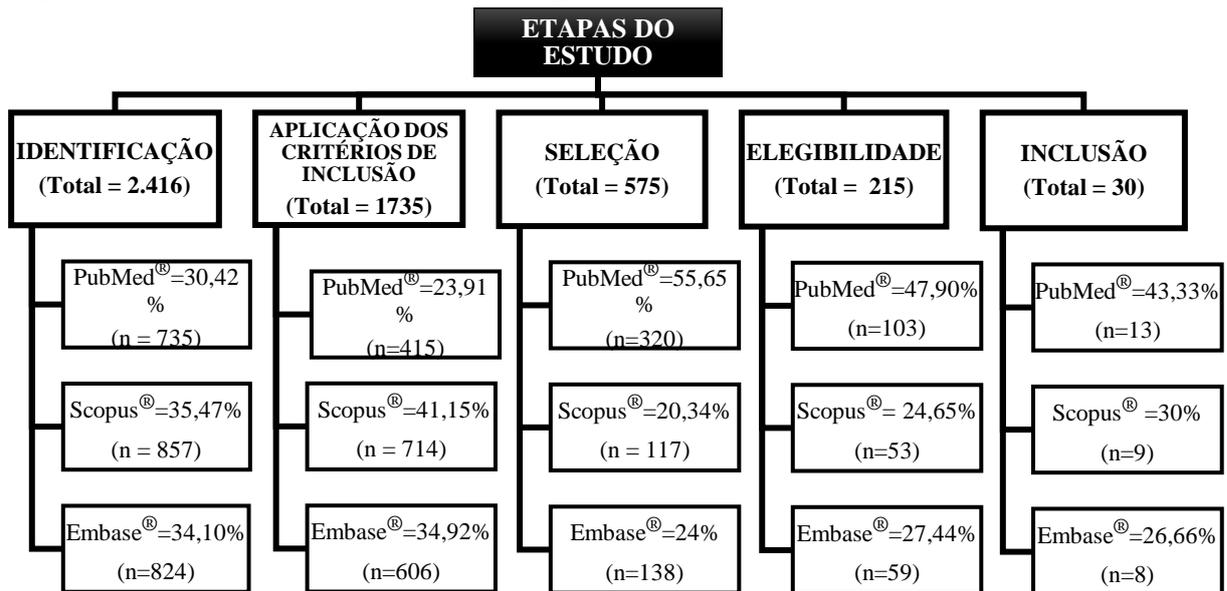
## 2.2 Análise de dados

Os dados obtidos foram tabelados com os seguintes pontos de interesse: insumo farmacêutico ativo, tecnologia de preparo, polímeros utilizados, tempo de estabilidade, resultado observado e os possíveis mecanismos de incremento de estabilidade (Quadro 1).

## 3 RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados, um total de 2.416 de artigos foram identificados a partir dos descritores utilizados. Entretanto, após a triagem de títulos e resumos mais relevantes, além da inclusão dos critérios avaliativos um total de 215 artigos foram submetidos a revisão completa do texto. Em consequente, foram selecionadas 30 produções para apresentação das principais aplicações das dispersões sólidas amorfas, sendo 13 artigos da plataforma PubMed, 9 artigos do Scopus e 8 artigos do Embase.

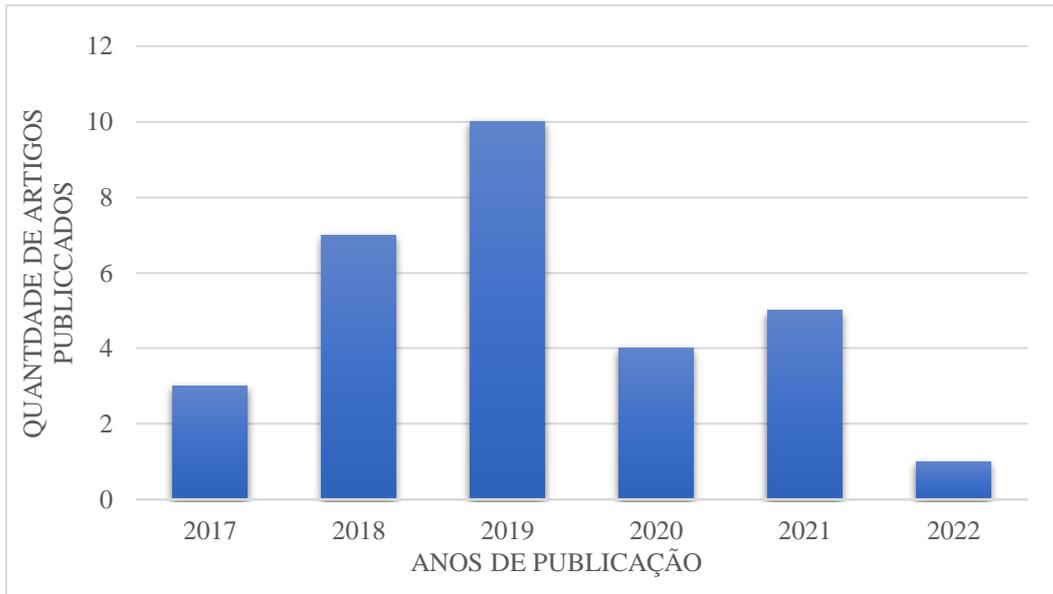
Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Dados do autor

O gráfico 1 mostra a relação da quantidade de artigos *versus* o ano de publicação. É possível observar que houve um maior quantitativo nos anos de 2018-2019, uma vez que, estes apresentaram estudos relevantes e que se adequaram com a temática proposta.

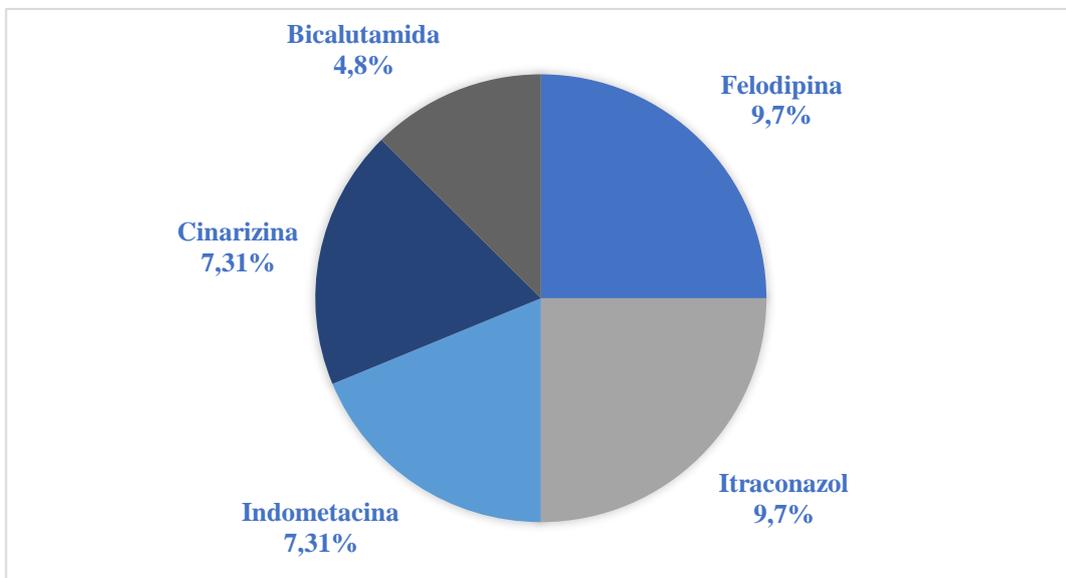
Gráfico 1. Quantitativo de publicações que foram inclusas entre os anos de 2017 e 2022



Fonte: dados do autor.

Foram encontrados um quantitativo de 41 fármacos, que presumivelmente apresentam baixa solubilidade aquosa e requerem uso de estratégias tecnológicas para melhoria na terapêutica. Neste sentido, o gráfico 2 apresenta o percentual dos fármacos comumente utilizados na tecnologia de dispersões sólidas, que foram incluso nesse estudo, conforme a avaliação dos artigos, onde há uma maior incidência de fármacos como o Itraconazol (9,7%), Felodipina (9,7%), Indometacina (7,31%), Cinarizina (7,31%) e Bicalutamida (4,8%).

Gráfico 2 – Fármacos comumente utilizados em Dispersões Sólidas Amorfas



Fonte: dados do autor.

**Quadro 1** - Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Referência	Fármaco	Polímero de origem natural ou sintética	Tecnologia de preparo	Incremento de Estabilidade	Base de dados
PACULT <i>et al.</i> , 2019. <sup>24</sup>	Bicalutamida e Flutamida	Polivinilpirrolidona (PVP) K30., Poli(metacrilato de metila-co-etil acrilato) (MMA/EA)	Pulverização	Os resultados da difração de raios X indicaram que a mistura ternária é estável à temperatura ambiente por pelo menos 182 dias.	PubMed®
BHALODIYA <i>et al.</i> , 2021. <sup>20</sup>	<i>Boerhavia diffusa</i>	HPMCAS-L, HPMC E-5, PVP K-30	Pulverização	O resultado dos estudos de estabilidade indicou que a dispersão sólida preparada foi capaz de estabilizar a forma amorfa dos fitoconstituintes por 6 meses a 25°C/60 ± 5 UR.	Scopus®
KNAPIK <i>et al.</i> , 2019. <sup>31</sup>	Aripiprazol	Kollidon VA64 e Soluplus	Extrusão por fusão a quente	Os resultados indicam que os sistemas são fisicamente estáveis por um mínimo de 220 dias quando armazenados em temperatura igual a 398 K e RH = 25%.	PubMed®
BEJAOU <i>et al.</i> , 2021. <sup>14</sup>	Indometacina e Calium	Polivinilpirrolidona (PVP)	Moagem de bolas	A adição de PVP à dispersão sólida binária IND/caulim provou ser benéfica em termos de estabilização física e aumento da solubilidade aquosa das moléculas do fármaco. Na presença de 75% de PVP, IND amorfo permaneceu estável sob condições de armazenamento por 3 meses sem recristalização ou transformações polimórficas, devido à combinação sinérgica entre caulim e polímero.	Embase®
BORDE <i>et al.</i> , 2021. <sup>21</sup>	Indol2-carboxamida e Curcumina	Polivinilpirrolidona (PVP), Eudragit EPO® (EPO) e Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).	Secagem por Pulverização	Os dados de estabilidade de DRX das dispersões sólidas ternárias mostraram que elas permaneceram estáveis por mais de 90 dias à temperatura ambiente	Scopus®

OBAIDAT <i>et al.</i> , 2019. <sup>25</sup>	Trihidrato de Cefixima	PEG 4000, PEG 6000 E Soluplus®.	Fluído Supercrítico	Padrões de DRX não mudaram após o armazenamento por 3 meses. Uma diminuição no teor de cefixima em DSs baseados em PEG foi observada enquanto DSs baseados em Soluplus® provaram estabilidade sem presença de diferença significativa no teor de droga.	PubMed®
LIU <i>et al.</i> , 2017. <sup>9</sup>	Naproxeno (NPX) e Meglumina (MEG)	Soluplus, KollidonVA64 (PVPVA64) e KollidonK30 (PVPK30)	Extrusão por fusão a quente	As dispersões sólidas de NPX-MEG-PVPVA64 e NPX-MEG-PVPK3 permaneceram amorfas após quatro meses de armazenamento nas condições de armazenamento acelerado, e baixo nível de cristalização foi observado com a amostra NPX-MEG-SOLUPLUS.	Scopus®
SEHGAL <i>et al.</i> , 2018. <sup>18</sup>	Glibenclamida	Pluronic F-127.	Método de Fusão	A maior degradação foi observada na formulação F5 após 6 meses em condição acelerada. Assim, pode-se dizer que as formulações são estáveis em várias condições de armazenamento por períodos mais longos.	Embase®
MONSCHKE <i>et al.</i> , 2019. <sup>30</sup> .	Nevirapina	HPMCAS, HP-55, HP- 50, Eudragit L100-55	Extrusão por fusão a quente	Todos as DSAs foram estáveis em condições ambientais por 3 meses. DSAs com HPMCAS e copovidona como matriz também foram estáveis sob condições aceleradas por 2 e 4 semanas.	PubMed®
KHANFAR <i>et al.</i> , 2019. <sup>33</sup>	Candesartan Cilexetil	Sílica não porosa (aerosil 200) e Sílica porosa (sylysia 350).	Secagem por Pulverização	As dispersões sólidas com alto teor de sílica foram capazes de estabilizar o CAN amorfo mesmo sob condições severas por três meses.	Scopus®
PATEL <i>et al.</i> , 2019. <sup>16</sup>	Itraconazol	Amido pré- gelatinizado, Lactose, Hidroxipropilmetilcelul ose e Poloxamer 188.	Secagem por Pulverização	A dispersão sólida contendo apenas plastificante, ou seja, HPMC E5 e Poloxamer 188, apresentou menor liberação do fármaco (80,32% após 3 meses), enquanto a dispersão sólida com excipientes de sacrifício, ou seja, PGS e lactose spray-dried, apresentou	Embase®

				91% de liberação do fármaco após 3 meses.	
LI <i>et al.</i> , 2019. <sup>23</sup>	Indometacina	Sílica, PVP ou HPβCD	Secagem por Pulverização	O PVP mostrou o melhor efeito estabilizador no IND amorfo por pelo menos quatro meses, enquanto a sílica foi o pior por não mais que 18 dias.	PubMed®
SIMÕES <i>et al.</i> , 2020. <sup>32</sup>	Ibrutinibe	PVP-VA, PVP HPMCAS HF, PVOH, PEG6000, P407	Extrusão por fusão a quente	Foram confirmados por meio de estudos de estabilidade de extrudados moídos até 6 meses em condições aceleradas e de longo prazo, onde nenhuma cristalização de IBR foi detectada por espectroscopia XRPD e Raman.	Scopus®
LEHMKEMPE R <i>et al.</i> , 2017. <sup>6</sup>	Acetaminofeno + Naproxeno	PVP K25, PVPVA 64, e HPMCAS 126G.	Extrusão por fusão a quente	A estabilidade do naproxeno amorfo em todos os três polímeros são baixos em alta umidade relativa, enquanto dispersões sólidas amorfas de PVP- e PVPVA64- com conteúdo de APAP até 30% em peso são termodinamicamente estáveis e não recristalizam mesmo em aceleração (40 °C/75% RH) durante os 18 meses de armazenamento.	PubMed®
KHATRI <i>et al.</i> , 2018. <sup>15</sup>	Pirimetamina	Polivinilpirrolidona K25 (PVP K25), Polietilenoglicol (PEG) 6000, Poloxâmero 188	Evaporação De Solvente	A natureza física da pirimetamina no a formulação de dispersões sólidas permaneceu inalterada até 8 semanas a 25 °C/60% UR (condição aberta) e 5 meses em condições ambientais.	Embase®

Fonte: dados do autor.

Dos 30 estudos finais selecionados as DAS foram, em sua maioria, produzidas por diferentes tecnologias de preparo, sendo Extrusão por Fusão a Quente (33,33%), Secagem por Pulverização (30%), Evaporação de Solvente (20%) e Método de Fusão (10%) as mais utilizadas (Quadro 1).

## **4 DISCUSSÃO**

### **4.1 Estabilidade de Dispersões Sólidas Amorfas**

A estabilidade é um parâmetro importante que não deve ser negligenciado no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. Para as dispersões sólidas a estabilidade física está intrinsicamente relacionada com uma solubilidade e dissolução melhorada, sendo este, o maior objetivo no planejamento das formulações de fármacos de classificação biofarmacêutica classe II. O principal obstáculo de usar um sistema amorfo é devido este complexo dispor de uma estabilidade física limitada em virtude da sua alta instabilidade termodinâmica. Desta forma, as dispersões sólidas amorfas tendem a sofrer recristalização após o armazenamento, ocorrendo a conversão para a forma cristalina do fármaco, menos solúvel, acarretando falha na dispersão<sup>5</sup>.

Normalmente, um sistema amorfo dispõe de uma maior energia livre quando comparado à forma cristalina, o que proporciona uma tendência a nuclear e posteriormente recristalizar, e desta forma alcançar um estado termodinamicamente favorável. Um comportamento de fase termodinamicamente estável de um sistema de DAS, que contribui para a sua estabilidade a longo prazo, é influenciado pela quantidade ou taxa de IFA que o sistema suporta, capaz de evitar a separação de fase<sup>6</sup>. Excipientes poliméricos podem ser incorporados como uma matriz para inibir a cristalização, mediante interações formadas entre moléculas do fármaco altamente dispersas e o polímero estabilizando o sistema<sup>5</sup>.

A relação fármaco/carreador pode contribuir para a amorfização como também, para sustentar o estado supersaturado, deste modo, resultando numa melhoria da solubilidade. A quantidade ideal do carreador também pode reduzir o tamanho das partículas dos cristais dos fármacos não dissolvidos, a fim de melhorar a solubilidade de saturação<sup>7</sup>.

Diversos fatores, incluindo as propriedades físico-químicas do polímero e a afinidade entre fármaco-polímero, afetam a estabilidade física das dispersões sólidas

amorfas. Logo, selecionar um polímero apropriado para inibir precisamente a recristalização do fármaco, exige o controle e a caracterização de vários parâmetros dessas dispersões sólidas amorfas, como transição vítrea ( $T_g$ ), miscibilidade e interações fármaco-polímero, como também, fatores que influenciam diretamente no desempenho destas formulações, tal como, processos de fabricação, adição de excipientes e armazenamento inadequado<sup>8</sup>.

Foi investigado a reação entre naproxeno (NPX) e meglumina (MEG) na estabilidade da dispersão sólida de NPX. Os resultados demonstraram que a ligação intermolecular entre o hidrogênio do grupo ácido carboxílico de NPX e o átomo de nitrogênio do MEG foi a principal razão para a estabilidade física melhorada durante o armazenamento e para a supersaturação durante o teste de dissolução. A proporção molar ideal entre NPX e MED foi relatada como sendo 1:1. Em comparação com os DSA de NPX tradicionais, que consistem apenas em NPX e polímero, as DSA de NPX-MEG foram fisicamente mais estáveis e permaneceram amorfos após quatro meses de armazenamento a 40°C e 75% UR (umidade relativa). Este fato, pode ser explicado pela maior interação intermolecular entre os fármacos e o efeito antiplastificante do MEG<sup>9</sup>.

A temperatura de transição vítrea ( $T_g$ ) nada mais é do que a representação da temperatura de transição do estado vítreo super-resfriado da formulação para o estado líquido. Embora a temperatura de transição vítrea não marque uma transição de fase termodinâmica, ela indica uma mudança na mobilidade e viscosidade que geralmente diminui drasticamente a taxa de cristalização e/ou separação de fases, ocorrendo com isso a estabilização pelo menos cinética das dispersões sólidas amorfas mesmo em condições termodinamicamente metaestáveis<sup>10</sup>.

A forte interação entre os componentes individuais afeta não apenas a miscibilidade, mas também a estabilidade física das dispersões sólidas formadas. Visto que, quanto mais fortes forem as interações intermoleculares, maior será a  $T_g$  e uma quantidade maior de energia térmica é necessária para alcançar a mobilidade molecular necessária para sofrer a transição<sup>9</sup>.

Neste sentido, estudos relacionados ao incremento de estabilidade das dispersões sólidas amorfas que garantam sucesso no desenvolvimento e consequente comercialização de medicamentos de IFA pouco solúveis em água, devem ser conduzidos

para melhorar a compreensão relacionada às estratégias que prometem melhorar a estabilidade e o desempenho desses produtos<sup>11</sup>.

#### **4.2 Influência dos excipientes nas Dispersões Sólidas Amorfas**

Os carreadores hidrofílicos usados para produzir dispersões sólidas atuam como agentes molhantes, contribuindo para melhorar a molhabilidade e diminuir a tensão interfacial entre o fármaco hidrofóbico e o meio de dissolução. Neste contexto, segundo Choi e colaboradores<sup>12</sup>, foram preparadas dispersões sólidas de Rivaroxabana (RXB) à base de Álcool Polivinílico (PVA) e gelatina, na qual foram analisadas as taxas de dissolução *in vitro*. As taxas de dissolução de dispersões sólidas à base de PVA e gelatina foram de aproximadamente  $30,7 \pm 1,4\%$  e  $32,1 \pm 1,2\%$ , respectivamente, em 120 min, indicando uma taxa de dissolução significativamente aumentada em comparação com o IFA puro ( $20,6 \pm 2,1\%$ ).

Similarmente, nos estudos de Alves e colaboradores<sup>13</sup>, foram preparadas dispersões sólidas de Curmunina (CUR) em diferentes proporções de polímeros, e então avaliados suas taxas de dissolução. Foram obtidas taxas de dissolução de drogas comparativamente altas, sugerindo que os processos de mistura com polímeros hidrofílicos melhora a taxa de dissolução do fármaco. Neste estudo, o Poloxâmero-407 (P407) foi o polímero de escolha, aumentando a molhabilidade da CUR, a sua solubilização e desta forma, aumentando a conversão para forma amorfa.

Nos estudos de Bejaoui e colaboradores<sup>14</sup>, foi investigado o efeito da ação de polivinilpirrolidona (PVP K30) em dispersões sólidas binárias de indometacina/caulim no intuito de obter uma dispersão amorfa fisicamente estável. Ao adicionar PVP à dispersão sólida binária (IND/caulim, na proporção de 1:1), a solubilidade do fármaco foi significativamente melhorada. Uma quantidade maior de polímero (75%) aumentou a solubilidade de IND cerca de 4,5 vezes. Logo, na presença de PVP, as moléculas de IND provavelmente foram mais bem dispersas no sistema binário (IND/caulim), e com a contribuição do seu efeito antiplastificante, a maior solubilidade de equilíbrio aparente pode ser alcançada com uma maior quantidade de polímero.

De modo similar, nas pesquisas de Khatri<sup>15</sup> e colaboradores, foi avaliado a natureza física da pirimetamina em dispersões sólidas com diferentes carreadores e alguns dos resultados obtidos foram realizados através de estudos de solubilidade. Foi notado que ocorre um aumento considerável na curva de solubilidade da pirimetamina quando há

aumento da concentração de PEG 6000. Um aumento de quase duas vezes ( $78,23 \times 40,18 \mu\text{g/ml}$ ) na solubilidade da pirimetamina foi observado com a incorporação de PEG 6000 numa concentração de 10% p/v. Isso pode ser atribuído a melhor molhagem e desagregação das partículas de pirimetamina. Além disso, um aumento de cerca de 2,5 vezes ( $94,25 \times 40,18 \mu\text{g/ml}$ ) na solubilidade da pirimetamina foi observado com concentração de 10% p/v com poloxâmero 188.

Patel e colaboradores<sup>16</sup>, investigaram a influência do tempo de armazenamento na taxa de dissolução do itraconazol (ITR) amorfo, realizando um estudo de estabilidade acelerada, da formulação otimizada, ao longo de 3 meses. Foi observado que a dispersão sólida contendo apenas plastificante, ou seja, hidroxipropilmetilcelulose e Poloxâmero 188, apresentou menor dissolução do fármaco (80,32% após 3 meses), enquanto a dispersão sólida com excipientes adsorventes, ou seja, amido pré-gelatinizado e lactose, apresentaram uma dissolução de 91% do fármaco, após 3 meses, o que se assemelha ao seu perfil de dissolução no tempo 0. Desta forma, se houver uma exposição da formulação a alta umidade, a lactose e o amido pré-gelatinizado podem absorver umidade e, logo, quase ou nenhuma umidade estará disponível para o fármaco. Por conseguinte, a possibilidade de conversão do fármaco da forma amorfa para a forma cristalina pode ser drasticamente reduzida.

A presença de surfactante em uma formulação contendo uma matriz polimérica é capaz de impedir a cristalização amorfa do fármaco e/ou evitar o aumento da concentração de aglomerados cristalinos. Estes excipientes são bem aceitos por impactar diretamente na nucleação e no crescimento de cristais e podem intensificar ou inibir a cristalização de acordo com seu impacto na estrutura cristalina do soluto e das propriedades da solução<sup>17</sup>.

Segundo Sehgal e coautores<sup>18</sup>, oito dispersão sólida utilizando o carreador Pluronic F-127, em diferentes proporções fármaco-surfactante, foram avaliadas (F1-F8). O rendimento percentual das dispersões sólidas foi calculado, mostrando como resultados que o maior rendimento percentual ( $98,41 \pm 0,87\%$ ) foi encontrado na dispersão sólida F6 (1:3) e o menor rendimento foi ( $88,19 \pm 1,43$ ) observado em F2 (1:1). Conforme observado, com o aumento da quantidade Pluronic F-127 foi obtida uma maior taxa do fármaco solubilizado ( $>87\%$ ) e houve distribuição uniforme do fármaco no carreador. A

avaliação do teor do fármaco em diferentes lotes de dispersão sólida apresentou uma faixa de  $89,24 \pm 0,94$  a  $98,41 \pm 0,87\%$  da quantidade total do fármaco adicionado ao carreador.

Nas pesquisas de Pacult e colaboradores<sup>19</sup> foram preparadas misturas de fármaco-polímero, contendo bicalutamida (BIC) e polivinilpirrolidona (PVP) com diferentes comprimentos de cadeia K10, K30, K90. Dentre os estudos, o maior valor de fármaco livre foi obtido para a mistura BIC-PVP K90, com maior tendência a cristalização. Quando comparado BIC-PVP K10 e BIC-PVP K30, o primeiro tem mais fármaco livre que o segundo. Isso significa, que o processo de cristalização pode depender do arranjo espacial das cadeias poliméricas na mistura fármaco-polímero. Além do mais, o polímero que apresentou a melhor inibição da cristalização foi o PVP K30, o que pode ser em função da existência de um comprimento ideal de cadeia polimérica que proporciona estabilização satisfatória do fármaco.

Numa pesquisa desenvolvida por Bhalodiya e colaboradores<sup>20</sup>, dispersões sólidas do extrato de *Boerhaavia diffusa* foram preparados com diferentes proporções de polímeros e caracterizados por Calorimetria Exploratória Diferencial (DCS). Os termogramas de dispersões sólidas amorfas preparadas na proporção de 1:1 com os polímeros HPMCAS-L e PVP K30 não foram capazes de converter completamente os fitoconstituintes semicristalinos em amorfos. Ao contrário disso, a dispersão sólida preparada com HPMC E-5 era de natureza completamente amorfa, pois nenhum pico cristalino agudo foi observado no termograma. Na proporção de 1:2 também, alguma cristalinidade foi observada na dispersão sólida preparada com HPMCAS-L e PVP K 30 enquanto a dispersão sólida preparada com HPMC E-5 era completamente amorfa. Os termogramas DSC de todas as dispersões sólidas preparadas com vários polímeros na proporção de 1:4 não apresentaram qualquer pico endotérmico que sugeriu que todos os polímeros foram capazes de formar DSA estável com extrato metanólico de raiz na proporção de 1:4.

Sobre o mesmo viés, Borde e coautores<sup>21</sup>, avaliaram a seleção de polímeros hidrofílicos nas dispersões sólidas de um potencial fármaco antitubercular altamente potente e curcumina (North 2/CUR). Destes polímeros, PVP, HPMC e Eudragit foram selecionados e avaliados em estudos preliminares de precipitação. Nestes estudos, nenhum dos polímeros selecionados formou qualquer precipitado durante a mistura com a combinação de North 2/CUR em solventes orgânicos como acetona/metanol. No

entanto, a combinação pura North-2/CUR precipitou com o acréscimo de tampão fosfato sem a presença dos polímeros. Foi visto que o precipitado era uma mistura de North 2 cristalino e CUR, admitindo a alta tendência de precipitação de ambos os compostos.

Na estudos publicados por Haware e colaboradores<sup>7</sup>, foram produzidas dispersões sólidas de nifedipina (NIF) e acetato succinato de hipromelose (HPMCAS-HF), usado como polímero inibidor de cristalização. Foi feito uma análise estatística da perda de peso associado à adsorção de água pelas dispersões sólidas com e sem HPMCAS-HF, obtendo como resultado uma menor adsorção de água nas dispersões sólidas sem HPMCAS-HF. Isto deve-se, portanto, à maior atração do HPMCAS-HF hidrofílico com a água. Na ausência de HPMCAS-HF, a menor ligação da água pode contribuir para o aumento da mobilidade molecular de dispersões sólidas. Logo, acredita-se que esse aumento na mobilidade molecular resulta no aumento da sua porcentagem de cristalização. Neste sentido, a capacidade do HPMCAS-HF de formar ligações mais fortes com as moléculas de água no sistema NIF:HPMCAS-HF é responsável pela redução da cristalização de dispersões sólidas. Portanto, a porcentagem de cristalização de dispersões sólidas contendo HPMCAS-HF foi consideravelmente menor do que DSA preparados sem ele.

Nas pesquisas de Panini e colaboradores<sup>22</sup>, foram preparadas dispersões sólidas com dez fármacos e dois polímeros, PVPVA 64 e HPMC-E5, com o intuito de verificar quais das dispersões sólidas preparadas teria boa qualidade, sem separação de fases e teor cristalino zero. Foi notado que, o grupo imidazol do fármaco clotrimazol (CMZ) formou uma ligação de hidrogênio moderadamente forte com um átomo acceptor por meio de seus três átomos H ácidos na molécula. Resultando em dispersões sólidas amorfas de CMZ com PVPVA 64 e HPMC-E5 formados com uma única temperatura de transição vítrea.

Li e colaboradores<sup>23</sup>, avaliaram o impacto de três sistemas amorfos, utilizando a Indometacina (IND) como droga modelo, juntamente com sílica, PVP ou HP $\beta$ CD em diferentes razões de massa. Os pós obtidos foram caracterizados quanto à morfologia, propriedades térmicas, propriedades de estado sólido e estabilidade física. Os estudos mostraram que o PVP é o melhor polímero para a obtenção das DSA de IND. Este fato pode ser explicado pelo número elevado de interações intermoleculares e uma maior miscibilidade do fármaco no polímero, além da alta Tg do PVP, dificultando a cristalização de IND amorfa. Portanto, o IND permaneceu na forma amorfa por 4 meses.

Nos estudos de Pacult e coautores<sup>24</sup>, foi realizado estudos de caracterização para verificar a estabilidade a longo prazo da mistura ternária de Flutamida (FL) e Bicalutamida (BIC), usando o PVP como matriz carreadora. Foi visto que, os padrões de difração de raios X obtidos do sistema FL-BIC-PVP não exibem picos após 182 dias de armazenamento. Isso significa que a amostra não tem tendência a cristalizar e permanece amorfa durante o estudo.

De modo similar, nos estudos de Obaidat e colaboradores<sup>25</sup>, dispersões sólidas de cefixima foram caracterizadas usando padrões de difração de Raio X, apresentando estabilidade por um período de 3 meses. Uma diminuição no teor de cefixima em dispersões sólidas usando como matriz polimérica o PEG foi observada, enquanto dispersões sólidas baseados em Soluplus® provaram ter estabilidade sem presença de diferença significativa no teor de droga.

Buhjbal e colaboradores<sup>26</sup> desenvolveram dispersões sólidas de Lumefantrina, utilizando várias proporções fármaco-polímero. As dispersões sólidas amorfas com lumefantrina: acetato ftalato de celulose (CAP), na proporção de 4:6, começou a cristalizar no primeiro dia de armazenamento. No entanto, não houve aumento nas áreas dos picos nos difratogramas durante um período de 3 meses de armazenamento sob condições do estudo de estabilidade acelerado. As dispersões de lumefantrina: ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), nas proporções 2:8, 3:7 e 4:6 não mostraram cristalinidade ao longo de 3 meses de armazenamento, indicando estabilidade prolongada do estado amorfo.

Nas pesquisas de Tian e colaboradores<sup>27</sup>, foi investigado o efeito do terceiro componente na estabilidade física e no comportamento da estabilidade físico de dispersões sólidas de cinarizina e coluplus. Os excipientes, HPMC, PVP, Sorbitol e Ácido cítrico, foram usados como o terceiro componente para compor o sistema ternário. Foi visto, que para cinarizina-soluplus-HPMC DS, a amostra recém-preparada mostrou um Tg de 26°C e um pico endotérmico de fusão a 110°C, indicando cristalização parcial do fármaco. Durante o armazenamento até 5 meses, o pico endotérmico aumentou lentamente, demonstrando uma cristalização lenta. Para cinarizina-soluplus-PVP SD, o Tg da amostra fresca foi observada na temperatura de 45°C. No entanto, dois Tgs foram observados após o armazenamento por 2 meses, sugerindo a ocorrência de separação de fases.

Ren e colaboradores<sup>28</sup>, observaram microscopicamente dispersões sólidas de Filgotinibe, após a recristalização pela técnica do antissolvente, sendo desenvolvida como uma triagem rápida para selecionar polímeros apropriados para o desenvolvimento de DSA. No quesito tamanho de cristal, cristais crescidos na presença dos polímeros foram maiores do que aqueles na ausência do polímero durante o mesmo período. Cristais menores após 1 mês de armazenamento, algumas partículas cristalinas de drogas foram encontradas e foram observadas na presença de HPMC ou Caseinato de Sódio, sugerindo que os efeitos inibitórios do crescimento de cristalização de HPMC e Caseinato de sódio foram mais fortes do que outros três polímeros. Esses resultados indicaram que os polímeros efetivamente restringiram a recristalização e estabilizaram as dispersões sólidas amorfas e que o FTN amorfo na dispersão sólida de HPMC foi mais estável do que o FTN em sistemas PVP.

Sabe-se ainda, que a umidade e a temperatura também afetam fortemente a estabilidade de dispersões sólidas amorfas, por meio de seus impactos na mobilidade, solubilidade e cinética de cristalização do fármaco. Dentro desse contexto, nos estudos de Ojo e coautores<sup>29</sup>, foi visto que a taxa inicialmente mais rápida de cristalização em dispersões sólidas com PVP pode ser atribuída à sua absorção de água mais rápida do que em dispersões sólidas de HPMCAS, resultando em uma redução da mobilidade do polímero devido ao efeito plastificante da água.

#### **4.3 Influência dos parâmetros e estratégias no processo de fabricação de Dispersões Sólidas Amorfas.**

A seleção da tecnologia de preparo das dispersões sólidas é determinada por fatores como temperatura de fusão do fármaco, a sua solubilidade no carreador polimérico selecionado e/ou solventes e da sua sensibilidade ao estresse térmico e/ou mecânico com base em seu potencial de degradação<sup>30</sup>.

Foram preparadas dispersões sólidas usando como fármaco a Nevirapina, juntamente com o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) por extrusão a quente. A influência dos parâmetros do processamento foi avaliada. Como resultado, foi possível observar que baixa velocidade de rotação do extrusor associada a baixa temperatura resultou em uma cristalinidade residual de 57,3%. Posteriormente, a cristalinidade foi ligeiramente reduzida para 42,9%, com o aumento da velocidade de rotação do extrusor na mesma temperatura. No entanto, com o aumento da temperatura

em baixa velocidade acarretou uma solubilização completa do fármaco na matriz polimérica. Neste sentido, a temperatura teve maior influência na quantidade de IFA dissolvido do que a tensão de cisalhamento, que está relacionada à velocidade do extrusor. Isto deve-se, portanto, pelo fato de que a temperatura contribui para o aumento da solubilidade de saturação e reduz a viscosidade do extrudado que influencia na taxa de dissolução<sup>30</sup>.

Ainda nesse contexto, nas pesquisas de Knapik e colaboradores<sup>31</sup> foram investigadas diferentes temperaturas de processamento da extrusão por fusão a quente (HME), tendo como objetivo investigar a influência do aquecimento na dissolução do fármaco cristalino na matriz polimérica. Foram utilizadas misturas físicas de Aripiprazol + Kollidon VA64 (ARP/KVA) 70% em peso e Aripiprazol + Soluplus (ARP/SOL) 85% em peso. Como resultado, com o aumento da temperatura, a viscosidade do ARP amorfo puro diminuiu. No entanto, em uma temperatura acima de  $T = 336$  K, observa-se um aumento da viscosidade, identificado com a cristalização a frio, tornando-o, portanto, inviável de ser produzido via HME. Em contra partida, a situação difere para composições amorfas de ARP/KVA e ARP/SOL. A temperatura mínima na qual ARP/KVA 70% em peso tem uma viscosidade adequada para HME é de 398 K. Já para a composição ARP/SOL 85% em peso, a viscosidade adequada para HME é alcançada em 413 K, enquanto a temperatura necessária para a dissolução do ARP na matriz polimérica é significativamente menor. Sendo assim, conclui-se que KVA é um melhor excipiente polimérico para HME de ARP amorfo do que SOL.

Segundo Simões e colaboradores<sup>32</sup>, foi realizado um estudo onde a extrusão por fusão a quente (HME) foi utilizada para solucionar problemas no desenvolvimento de formulações de Ibrutinibe (IBR). Três sistemas foram submetidos a perfis de Calorimetria de Varredura Diferencial de Temperatura Modulada (mDSC) onde polímeros puros e dispersões sólidas são representados neste estudo de caracterização. Os Tgs foram detectados, tanto para os polímeros quanto para as dispersões sólidas, no entanto, nas dispersões sólidas amorfas eles são muito fracos, dificilmente detectados e não foram consistentes em todas as medições. Esta é também uma indicação de que as amostras de HME podem ser caracterizados entre dispersões amorfas e soluções sólidas, onde cada molécula de IBR está completamente solubilizada no polímero, com alguns aglomerados

amorfo dispersos menores. Além disso, nenhuma indicação de degradação do fármaco foi detectada em nenhuma das três composições de IBR.

Nas pesquisas de Khanfar e colaboradores<sup>33</sup>, foram preparadas diversas proporções de dispersões sólidas amorfas estáveis de candesartana cilexetil (CAN) com dois tipos de sílica (sylysia e aerosil), usando o método de secagem por pulverização (spray-dry). O tamanho das dispersões sólidas CAN-sylysia e CAN-aerosil, foi menor do que o fármaco bruto, indicando que a técnica de secagem por pulverização tem um grande impacto na diminuição do tamanho das partículas. Os resultados indicaram que o tamanho da partícula CAN-sylysia e menor que CAN-aerosil, melhorando a dissolução devido ao aumento da área de superfície submetida à dissolução. Além disso, as DS obtidas a partir da sílica apresentaram uma maior taxa de fármaco, devido a porosidade da partícula da sílica. As dispersões sólidas com alto teor de sílica foram capazes de estabilizar o CAN amorfo mesmo sob condições severas por três meses.

Segundo Ditzinger e colaboradores<sup>34</sup>, dois fármacos pouco solúveis, haloperidol e carbamazepina, foram formulados como dispersão sólida à base de polímeros preparados via extrusão por fusão a quente e com sílica mesoporosa, e sua estabilidade foi comparada em condições aceleradas. Para sílica mesoporosa, ambos fármacos foram estabilizados com êxito na forma amorfa em uma concentração inicial de 30% (p/p). No entanto, HME só foi bem sucedido na estabilização do fármaco amorfo para carbamazepina em 20% (p/p) e haloperidol a 7,5% (p/p). Em concentrações mais altas, os extrudados eram cristalinos após o resfriamento. Portanto, para o estudo comparativo de estabilidade acelerada das formulações, uma carga de droga de 20% (p/p) carbamazepina e 7,5% (p/p) haloperidol foi selecionado tanto para a sílica mesoporosa quanto para as dispersões sólidas baseadas em HME.

Figura 2: Capacidades de carga para ambas as técnicas de formulação.

Formulação	Concentração (%) (p/p)			
	30	20	15	7.5
Haloperidol HME	Cristalino	Cristalino	Cristalino	Amorfo
Haloperidol c/ sílica	Amorfo	Amorfo	Amorfo	Amorfo
Carbamazepina HME	Cristalino	Amorfo	Amorfo	Amorfo
Carbamazepina c/ sílica	Amorfo	Amorfo	Amorfo	Amorfo

Fonte: Adaptado Ditzinger *et al.* (2019)

Fridgeirdottir e colaboradores<sup>35</sup>, realizaram 60 formulações de dispersão sólida usando dez fármacos quimicamente diversos, três polímeros comumente usados e preparados por duas técnicas de fabricação, a secagem por pulverização e extrusão por fusão a quente. Diferenças significativas na estabilidade entre os polímeros podem ser observadas para alguns fármacos. Como exemplo, a formulação de Felodipina foi amorfa e estável apenas por 1 semana usando HPMCAS por HME, 16 semanas quando formulada com PVP-VA por HME e 24 semanas com SOL por HME. Um exemplo semelhante pode ser encontrado nas formulações secas por pulverização, o Probucof só foi estável por 7 dias em PVP-VA, foi estável por 111 dias moderados em HPMCAS, mas ainda era amorfo no ponto de um ano (379 dias) em SOL. Conclui-se que HPMCAS e PVP-VA são mais propensos a fornecer uma formulação estável usando secagem por pulverização, enquanto HME parece ser mais favorável para formulações de dispersão sólida com SOL.

## 5 CONCLUSÃO

A dispersão sólida é uma tecnologia eficaz no incremento de solubilidade de fármacos classe II. A obtenção de dispersões sólidas termodinamicamente estáveis depende das interações intermoleculares entre fármaco-polímero, da seleção racional do polímero utilizado, presença de surfactante e do método de preparo. O aumento da interação intermolecular resulta do aumento da flexibilidade conformacional, na adição de moléculas de baixo peso molecular que promove um efeito antiplaticante, das propriedades físicas do fármaco e do polímero, do arranjo espacial e tamanho das cadeias poliméricas, do tamanho da partícula, porosidade do polímeros e da alta transição vítrea (T<sub>g</sub>). A presença do surfactante em sistemas de DS ternárias aumenta a molhabilidade do fármaco e a taxa dispersa na matriz polimérica. A técnica de extrusão a quente é umas das mais utilizadas para a obtenção de dispersão sólidas estáveis. O aumento da temperatura do extrusor é primordial na solubilização do fármaco na matriz polimérica, resultando na redução da cristalinidade.

## REFERÊNCIAS

1. Cid AG, Simonazzi A, Palma SD, Bermúdez J. Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Ther. Deliv.* [Internet]. 2019 [citado em 2022 mar. 22]; 10(6): 363–382. Disponível em: <https://www.future-science.com/doi/abs/10.4155/tde-2019-0007?download=true&journalCode=tde>.

2. Tambosi G, Coelho PF, Soares L, Lenschow ICS, Zétola M, Stulzer HK, et al. Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology. *Rev. Matéria* [Internet]. 2018 [citado em 2022 mar. 15]; 23(4): 13. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rmat/a/dHFZWY4qGCvCtpYsJp4KPw/?lang=en>.
3. S´ari M, Blade H, Cosgrove S, Drummond-Brydson R, Hondow N, Hughes LP, et al. Characterization of Amorphous Solid Dispersions and Identification of Low Levels of Crystallinity by Transmission Electron Microscopy. *Mol. Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [citado em 2022 abr. 05]; 18(5): 1905-1919. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00918>.
4. Kim D, Kim Y, Yee LY, Soe M, Ko B, Sunjae P, et al. Recent Technologies for Amorphization of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [citado em 2022 abr. 04]; 13(8): 1308-1318. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/8/1318>.
5. Giri BR, Kwon J, Vo AQ, Bhagurkar AM, Bandari S, Kim DW. (2021). Hot-melt extruded amorphous solid dispersion for solubility, stability, and bioavailability enhancement of telmisartan. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [citado em 2022 out. 27]; 14(1): 73. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/1/73>.
6. Lehmkemper K, Kyeremateng SO, Heinzerling O, Degenhardt M, Sadowski G. Impact of Polymer Type and Relative Humidity on the Long-Term Physical Stability of Amorphous Solid Dispersions. *Mol Pharm.* [Internet] 2017 [citado em 2022 out 12]; 14(12):4374–86. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00492>.
7. Haware RV, Vinjamuri BP, Gavireddi M, Dave VS, Gupta D, Chougule MC, Stagner WC. Physical properties and solubility studies of Nifedipine-PEG 1450/HPMCAS-HF solid dispersions. *Pharm. Dev. Technol.* [Internet]. 2019 [citado em 2022 set. 15]; 24(5): 550-559. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10837450.2018.1519573>.
8. Ueda K, Okada H, Zhao Z, Higashi K, Moribe K. (2020). Application of solid-state <sup>13</sup>C relaxation time to prediction of the recrystallization inhibition strength of polymers on amorphous felodipine at low polymer loading. *Int. J. Pharm.* [Internet]. 2020 [citado em 2022 out. 26]; 581:119300.
9. Liu X, Zhou L, Zhang F. Reactive Melt Extrusion To Improve the Dissolution Performance and Physical Stability of Naproxen Amorphous Solid Dispersions. *Mol Pharm.* [Internet]. 2017 [citado em 2022 ago 19]; 14(3):658–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28135108/>.
10. Luebbert C, Huxoll F, Sadowski G. Amorphous-Amorphous Phase Separation in API/Polymer Formulations. *Molecules.* [Internet] 2017 [citado em 2022 ago 27]; 22(2):296. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212300/>.
11. Saboo, S.; Kestur, U.; Flaherty,.; Taylor, L. Congruent Release of Drug and Polymer from Amorphous Solid Dispersions: Insights into the Role of Drug-Polymer Hydrogen Bonding, Surface Crystallization, and Glass Transition. *Molecular Pharmaceutics.* [Internet] 2020 [citado em 2022 maio 17]; 17(4):1261-1275. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.9b01272>.

12. Choi MJ, Woo MR, Choi HG, Jin SG. Effects of Polymers on the Drug Solubility and Dissolution Enhancement of Poorly Water-Soluble Rivaroxaban. *Int J Mol Sci.* [Internet] 2022 [citado em 2022 set 13]; 23(16):9491. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012748/>.
13. Alves TFR, das Neves Lopes FCC, Rebelo MA, Souza JF, da Silva Pontes K, Santos C, et al. Crystalline Ethylene Oxide and Propylene Oxide Triblock Copolymer Solid Dispersion Enhance Solubility, Stability and Promoting Time-Controllable Release of Curcumin. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* [Internet] 2018 [citado em 2022 ago 27]; 12(1):65–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29345599/>.
14. Bejaoui M, Kalfat R, Galai H. The Effect of Adding PVP to the Binary Solid Dispersion (Indomethacin: Kaolin) on the Formation of Physically Stable Amorphous Drug. *J Pharm Innov.* [Internet] 2021 [citado em 2022 ago 29]; 17(6):736–46. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/350708004\\_The\\_Effect\\_of\\_Adding\\_PVP\\_to\\_the\\_Binary\\_Solid\\_Dispersion\\_Indomethacin\\_Kaolin\\_on\\_the\\_Formation\\_of\\_Physically\\_Stable\\_Amorphous\\_Drug](https://www.researchgate.net/publication/350708004_The_Effect_of_Adding_PVP_to_the_Binary_Solid_Dispersion_Indomethacin_Kaolin_on_the_Formation_of_Physically_Stable_Amorphous_Drug).
15. Khatri P, Shah MK, Patel N, Jain S, Vora N, Lin S. Preparation and characterization of pyrimethamine solid dispersions and an evaluation of the physical nature of pyrimethamine in solid dispersions. *J Drug Deliv Sci Technol.* [Internet] 2018 [citado em 2022 ago 25]; 45:110–23. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224718300510>.
16. Patel BM, Gohel MC, Thakkar VT, Baldaniya LH, Christian RR, Gandhi TR. Screening of Sacrificial Excipients for Arresting Devitrification of Itraconazole from Solid Dispersion. *Turk J Pharm Sci.* [Internet] 2019 [citado em 2022 nov 2]; 16(2):211–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32454716/>.
17. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Investigation into the Solid-State Properties and Dissolution Profile of Spray-Dried Ternary Amorphous Solid Dispersions: A Rational Step toward the Design and Development of a Multicomponent Amorphous System. *Mol Pharm.* [Internet] 2018 [citado em 2022 nov 9]; 15(9):3796–812. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00306>.
18. Sehgal N, Gupta N V, Dv G, P S. Fabrication And Evaluation Of Solid Dispersion Containing Glibenclamide. *Asian J Pharm Clin Res.* [Internet] 2018 [citado em 2022 out 1]; 11(8):158. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/326880683\\_Fabrication\\_and\\_evaluation\\_of\\_solid\\_dispersion\\_containing\\_glibenclamide](https://www.researchgate.net/publication/326880683_Fabrication_and_evaluation_of_solid_dispersion_containing_glibenclamide).
19. Pacuł J, Rams-Baron M, Chrzęszcz B, Jachowicz R, Paluch M. Effect of polymer chain length on the physical stability of amorphous drug–polymer blends at ambient pressure. *Mol. Pharmaceutics* [Internet]. 2018 [citado em 2022 set. 18]; 15(7): 2807–2815. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791165/>.
20. Bhalodiya M, Chavda J, Mori D, Patel N, Manek R, Dudhat K. Formulation and evaluation of amorphous solid dispersion Boerhaavia diffusa methanolic root extract for improving dissolution properties. *J Drug Deliv Sci Technol.* [Internet].

- 2021[citado em 2022 set 15]; 66:102740. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224721004202>.
21. Borde S, Hegde P, Prathipati P, North J, Kumari D, Chauhan H. Formulation and characterization of ternary amorphous solid dispersions of a highly potent anti-tubercular agent and curcumin. *J Drug Deliv Sci Technol*. [Internet]. 2021[citado em 2022 set 17]; 64:102564. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224721002446>.
  22. Panini P, Rampazzo M, Singh A, Vanhoutte F, Van den Mooter G. Myth or Truth: The Glass Forming Ability Class III Drugs Will Always Form Single-Phase Homogenous Amorphous Solid Dispersion Formulations. *Pharmaceutics*. [Internet] 2019 [citado em 2022 out 7]; 11(10):529. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31614985/>.
  23. Li Y, Rantanen J, Yang M, Bohr A. Molecular structure and impact of amorphization strategies on intrinsic dissolution of spray dried indomethacin. *Eur J Pharm Sci*. [Internet] 2019 [citado em 2022 out 6]; 129:1–9. Disponível em:  
[https://www.researchgate.net/publication/329620030\\_Molecular\\_structure\\_and\\_impact\\_of\\_amorphization\\_strategies\\_on\\_intrinsic\\_dissolution\\_of\\_spray\\_dried\\_indometacin](https://www.researchgate.net/publication/329620030_Molecular_structure_and_impact_of_amorphization_strategies_on_intrinsic_dissolution_of_spray_dried_indometacin).
  24. Pacult J, Rams-Baron M, Chmiel K, Jurkiewicz K, Antosik A, Szafraniec J, et al. How can we improve the physical stability of co-amorphous system containing flutamide and bicalutamide? The case of ternary amorphous solid dispersions. *Eur J Pharm Sci*. [Internet] 2019 [citado em 2022 nov 18]; 136:104947. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170526/>.
  25. Obaidat RM, Khanfar M, Ghanma R. A Comparative Solubility Enhancement Study of Cefixime Trihydrate Using Different Dispersion Techniques. *AAPS PharmSciTech*. [Internet] 2019 [citado em 2022 set 23]; 20(5):194. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119496/>.
  26. Bhujbal SV, Pathak V, Zemlyanov DY, Taylor LS, Zhou Q (Tony). Physical Stability and Dissolution of Lumefantrine Amorphous Solid Dispersions Produced by Spray Anti-Solvent Precipitation. *J Pharm Sci*. [Internet] 2021 [citado em 2022 nov 5]; 110(6):2423–31. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354920308467>.
  27. Tian B, Ju X, Yang D, Kong Y, Tang X. Effect of the third component on the aging and crystallization of cinnarizine-soluplus® binary solid dispersion. *Int J Pharm*. [Internet] 2020 [citado em 2022 set 21]; 580:119240. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517320302246>.
  28. Ren F, Sun H, Cui L, Si Y, Chen N, Ren G, et al. Antisolvent Recrystallization Strategy to Screen Appropriate Carriers to Stabilize Filgotinib Amorphous Solid Dispersions. *J Pharm Sci*. [Internet] 2018 [citado em 2022 nov 6]; 107(6):1624–32. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002235491830090X>.
  29. Ojo AT, Ma C, Lee PI. Elucidating the effect of crystallization on drug release from amorphous solid dispersions in soluble and insoluble carriers. *Int J Pharm*. [Internet] 2020 [citado em 2022 out 3]; 591:120005. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851732030990X>.

30. Monschke M, Wagner KG. Amorphous solid dispersions of weak bases with pH-dependent soluble polymers to overcome limited bioavailability due to gastric pH variability—an in-vitro approach. *Int. J. Pharm.* [Internet]. 2019 [citado em 2022 nov. 01]; 564: 162-170. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30991134/>.
31. Knapik-Kowalczyk J, Chmiel K, Jurkiewicz K, Wojnarowska Z, Kurek M, Jachowicz R, et al. Influence of polymeric additive on the physical stability and viscoelastic properties of aripiprazole. *Mol. Pharmaceutics* [Internet]. 2019 [citado em 2022 out. 25]; 6(4): 1742-1750. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848603/>.
32. Simões MF, Nogueira BA, Tabanez AM, Fausto R, Pinto RMA, Simões S. Enhanced solid-state stability of amorphous ibrutinib formulations prepared by hot-melt extrusion. *Int J Pharm.* [Internet] 2020 [citado em 2022 set 27]; 579:119156. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851732030140X>.
33. Khanfar M, Al Taani B, Mohammad E. Enhancement Of Dissolution And Stability Of Candesartan Cilexetil-Loaded Silica Polymers. *Int J Appl Pharm.* [Internet]. 2019 [citado em 2022 nov 15]; 64-70. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/331777336\\_Enhancement\\_of\\_dissolution\\_and\\_stability\\_of\\_candesartan\\_cilexetil-loaded\\_silica\\_polymers](https://www.researchgate.net/publication/331777336_Enhancement_of_dissolution_and_stability_of_candesartan_cilexetil-loaded_silica_polymers).
34. Ditzinger F, Price DJ, Nair A, Becker-Baldus J, Glaubitz C, Dressman JB, et al. Opportunities for Successful Stabilization of Poor Glass-Forming Drugs: A Stability-Based Comparison of Mesoporous Silica Versus Hot Melt Extrusion Technologies. *Pharmaceutics.* [Internet] 2019 [citado em 2022 out 22]; 11(11):577. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689980/>.
35. Fridgeirsdottir GA, Harris RJ, Dryden IL, Fischer PM, Roberts CJ. Multiple Linear Regression Modeling To Predict the Stability of Polymer-Drug Solid Dispersions: Comparison of the Effects of Polymers and Manufacturing Methods on Solid Dispersion Stability. *Mol Pharm.* [Internet] 2018 [citado em 2022 nov 7]; 15(5):1826-41. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00021>.