

LORENA FREITAS BARROS MALAQUIAS

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE  
ANTIFÚNGICOS ORAIS POR TERMOEXTRUSÃO

BRASÍLIA, 2017

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LORENA FREITAS BARROS MALAQUIAS

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE  
ANTIFÚNGICOS ORAIS POR TERMOEXTRUSÃO

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências  
da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho

BRASÍLIA

2017

LORENA FREITAS BARROS MALAQUIAS

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA DE  
ANTIFÚNGICOS ORAIS POR TERMOEXTRUSÃO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovada em vinte e três de fevereiro de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho  
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto  
Universidade Federal de Goiás

Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto  
Universidade de Brasília

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela vida e amor incondicional que nos cuida e possibilita realizar grandes coisas;

À Mãe Maria por sempre me acompanhar e interceder nos momentos mais difíceis;

Aos meus pais pelo amor, carinho e admiração que me motivam;

Ao Hugo, pelo companheirismo e apoio incondicional;

Aos meus irmãos, pelo exemplo de homens íntegros a serem seguidos;

Aos amigos do LTMAC, em especial, Breno, Felipe, Fernando, Ludmila, Maíra, Natane, Paula, Tamara e Thaiene, pela troca de experiências, conhecimentos e por deixarem o trabalho mais divertido;

Às PIBICs Andressa Teixeira e Heidi Schoulte, pela colaboração nesse trabalho;

Aos professores Lívia Sá-Barreto, Ricardo Neves e Juliano Charker pelo suporte prestado;

À empresa Ashland pelo provimento de materiais e colaboração técnica e intelectual;

Aos professores Guilherme Gelfuso e Taís Gratieri, por prover infraestrutura e colaboração intelectual que viabilizaram a execução do trabalho;

Ao professor Marcílio, por partilhar seus conhecimentos e experiências, prestando brilhante orientação para a realização desse trabalho.

*A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido  
e não na vitória propriamente dita”  
(Mahatma Gandhi)*

## RESUMO

As formulações sólidas orais são as mais utilizadas em função de vantagens como fácil administração, doses exatas fornecidas e maior estabilidade. Entretanto, medicamentos administrados por via oral apresentam a etapa de liberação do fármaco como determinante para o processo de absorção. A termoextrusão é uma técnica de preparação de sistemas sólidos que se destaca por ser um processo contínuo e que não exige o uso de solventes. Sua aplicação permite melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis, possibilitando o desenvolvimento de formas de liberação imediata, além de permitir a elaboração de sistemas de liberação controlada de fármacos. Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo desenvolver sistemas sólidos com os antifúngicos orais itraconazol (ITZ) e fluconazol (FLU), visando modular a sua liberação e melhorar sua palatabilidade. Os sistemas foram desenvolvidos através de uma planificação experimental utilizando polímeros hidrofílicos. Nos sistemas com FLU foram incorporados também ciclodextrinas. O processo de termoextrusão foi realizado sem recirculação da amostra em extrusora de dupla rosca Pharma Mini (ThermoScientific®) sob condições de temperatura constante considerando a fusão dos fármacos e transição vítrea dos polímeros. Os sistemas foram caracterizados através de ensaios como difração de Raio-X do pó, espectroscopia de infravermelho, microscopia óptica, microscopia eletrônica de varredura e calorimetria diferencial de varredura. Para avaliar a performance das formulações foram realizados ensaios de dissolução e calculada sua eficiência de dissolução em 30 minutos. Os sistemas com ITZ também foram avaliados quanto à palatabilidade, utilizando língua eletrônica (Astree e-tongue). O doseamento dos extrusados obtidos com ambos os fármacos se encontraram dentro dos parâmetros farmacopeicos. Os dados de espectroscopia de infravermelho permitiram comprovar a estabilidade química do fármaco nos extrusados. A morfologia demonstrou sistemas homogêneos, densos e sem poros, evidenciando as mudanças físicas causadas pelo processo. Os resultados de caracterização por análise térmica e difração de Raio-X mostraram um elevado grau de amorfização em todas as amostras. Os perfis de dissolução dos sistemas extrusados contendo FLU demonstraram capacidade de retardar a liberação do fármaco. Os sistemas de FLU contendo hidroxipropilcelulose ELF tiveram suas características físico-químicas alteradas pela incorporação de

ciclodextrinas, mostrando maior amorfização e acelerando a dissolução do fármaco, o que sugere a formação de complexo de inclusão pelo processo de termoextrusão. Os sistemas extrusados desenvolvidos com ITZ demonstraram um incremento substancial na dissolução de todos os sistemas quando comparados ao fármaco puro, sendo que a associação dos três polímeros testados (hidroxipropilcelulose, copovidona e Soluplus) foi capaz de otimizar essa resposta. Adicionalmente, obtiveram-se melhoras apreciáveis na palatabilidade dos extrusados de ITZ, com destaque para a composição contendo o Soluplus como matriz única. Dessa forma, as matrizes hidrofílicas avaliadas nesse estudo revelaram grande potencial de utilização em processos de termoextrusão simplificados, com importante interferência nas características funcionais dos antifúngicos avaliados.

**Palavras-chave:** termoextrusão, polímeros hidrofílicos, palatabilidade, liberação modificada, itraconazol e fluconazol

## ABSTRACT

The oral formulations are the most used because of advantages such as easy administration, accuracy of doses and stability. However, drug release step is determinant of absorption process for orally administered drugs. Hot melt extrusion (HME) is a technique to produce solid systems and stands out for being a continuous and solvent free process. HME application allows to improve solubility of poorly soluble drugs, making possible the development of immediate release systems. Besides that, HME provides the possibility to develop controlled release systems. In this context, this work aimed to develop solid systems with the oral antifungal drugs itraconazole (ITZ) and fluconazole (FLU) to modulate its release and improve its palatability. The systems were developed by an experimental planning using hydrophilic polymers. In the FLU systems were also incorporated cyclodextrins. The HME process was carried out without recirculation in twin screw extruder Pharma Mini (Thermo Scientific) under constant temperature considering the drug melt point and polymer glass transition temperature. The systems were characterized by assays of X-ray powder diffraction (XRPD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), optic microscopy, scanning electronic microscope (SEM) and differential scanning calorimetry (DSC). In order to evaluate the performance of systems dissolutions were carried out and dissolution efficiency at 30 minutes ( $DE_{30}$ ) was calculated. ITZ systems were also evaluated according to palatability using electronic tongue (Astree e-tongue). Results of dosing fitted the pharmacopeia limits for both drugs. FTIR results allowed to prove the chemical stability of extrudates. Morphology showed homogeneous and dense systems without pores, pointing physical changes caused by the process. The results of DSC and XRPD revealed high amorphization grade in all samples. The dissolution results of systems extruded with FLU showed the capacity to delay the release of drug. The FLU systems containing hydroxypropylcellulose ELF had its physico-chemical characteristics changed by cyclodextrins incorporation, showing better amorphization and faster drug dissolution, which suggests the inclusion complex formation by HME process. The extruded systems with ITZ revealed an extremely improvement in dissolution for all formulations compared to the pure ITZ, wherein the association of the three polymers (copovidone, hydroxypropylcellulose and Soluplus) was able to optimize this answer. Further, appreciable improvement in ITZ extrudates palatability

was obtained with stand out for composition containing Soluplus how single matrix. In this way, the hydrophilic matrixes evaluated in this study revealed great potential to be used in simplified HME process with important interference in functions characteristics of evaluated antifungals.

**Keywords:** hot melt extrusion (HME), hydrophilic polymers, palatability, modified release, itraconazole and fluconazole.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do fluconazol .....	20
Figura 2 - Estrutura química do itraconazol .....	21
Figura 3 - Diagrama esquemático do equipamento de termoextrusão em uma visão horizontal .....	30
Figura 4 - Imagem esquemática da termoextrusora HaakMiniCTW (ThermoScientific®, Netherland) – escala laboratorial (Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos – LTMAC) .....	31
Figura 5 - Equipamentos com dupla rosca em diferentes escalas - (a) HaakMiniCTW 11 mm (ThermoScientific®, Holanda) escala laboratorial (b) Eurolab 16mm, escala laboratorial (c) Liestriz (Nova Jersey, EUA) escala piloto/industrial (d) Eurolab, escala piloto/industrial .....	31
Figura 6 - Unidades adicionais – (a) pelletizadora usada para cortar o extrusado em forma de pellets ou grânulos (b) unidade de formação de filme com rolo de resfriamento .....	32
Figura 7 - Estrutura da hidroxipropilcelulose – unidade repetida .....	35
Figura 8 - Estrutura da copovidona (co-polímero de vinil-pirrolidona e vinil-acetato) .....	36
Figura 9 - Estrutura química do Soluplus® .....	37
Figura 10 - Estrutura química das ciclodextrinas: $\alpha$ -ciclodextrina ( $\gamma$ CD), $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ CD) .....	39
Figura 11 - Microscopia optica do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) e sistemas extrusados (HME) .....	48
Figura 12 - MEV do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) e sistemas extrusados (HME) (x100) .....	49
Figura 13- Análise de DSC do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) (a) e sistemas extrusados (HME) (b) .....	50
Figura 14 - Espectros de FTIR obtidos do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) em sistemas extrusados (HME) .....	52
Figura 15 - Perfil de dissolução do FLU matéria prima (RM) e os sistemas binários extrusados, juntamente aos respectivos valores de eficiência de dissolução em 30 minutos ( $DE_{30}$ ) e o desvio padrão em parênteses (DP) .....	54

Figura 16 - Perfil de dissolução do FLU matéria prima (FLU RM) e sistemas ternários contendo ciclodextrinas, juntamente aos respectivos valores de eficiência de dissolução em 30 minutos (DE <sub>30</sub> ) e o desvio padrão em parênteses (DP) .....	55
Figura 17 - Microscopia optica das misturas físicas (PM) e sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG) .....	58
Figura 18 - MEV das misturas físicas (PM) e dos sistemas extrusados ( FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG) (x300) .....	59
Figura 19 - DSC do ITZ matéria prima, suas misturas físicas (PMA, PMB, PMC, PMD, PME, PMF e PMG) e sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG) .....	60
Figura 20 - Difractogramas do ITZ, polímeros (SOL, HPC e PVP/VA) e sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG) .....	61
Figura 21 - FTIR do ITZ, sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG) e suas misturas físicas (PMA, PMB, PMC, PMD, PME, PMF e PMG) .....	63
Figura 22 - Dissolução do ITZ matéria prima comparado com as formulações produzidas por termoextrusão (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG), juntamente aos respectivos valores de eficiência de dissolução em 30 minutos (DE <sub>30</sub> ) e o desvio padrão em parênteses (DP). Diferenças significativas de DE <sub>30</sub> entre as amostras foram destacadas .....	64
Figura 23 - Digrama de contorno de DE <sub>30</sub> com pontos experimentais e áreas mais escuras mostrando regiões em que as formulações tem melhor resposta .....	66
Figura 24 - Resultados de avaliação de mascaramento de sabor das formulações utilizando Astree e-tongue: (a) gráfico de PCA para resultados em língua eletrônica (b) gráfico de barra da distância entre resposta produzida pelo fármaco e formulações (c) gráfico de barra da distância entre resposta produzida pelas formulações e seu respectivo placebo .....	68

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) .....	24
Tabela 2 - Estratégias para melhorar solubilidade de fármacos pouco solúveis .....	24
Tabela 3 - Técnicas de preparação de dispersões sólidas .....	25
Tabela 4 - Desafios enfrentados pelas indústrias farmacêuticas na produção de medicamentos e soluções encontradas com o uso de termoextrusão .....	33
Tabela 5 - Resumo da composição das formulações dos sistemas com ITZ e os parâmetros de processo utilizados .....	41
Tabela 6 - Aspecto das formulações e parâmetros de processo. DP = desvio padrão .....	46
Tabela 7 - Aspecto e teor das formulações. DP = desvio padrão .....	56
Tabela 8 - Parâmetros estatísticos do desenho de mistura, incluindo a equação preditiva para o modelo baseado nas respostas de DE <sub>30</sub> das formulações .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C=O Ligação dupla carbono-oxigênio

CC Coeficiente de Correlação

C-Cl Ligação carbono-cloro

CD Ciclodextrina

C-N Ligação carbono-nitrogênio

CO<sub>2</sub> Dióxido de Carbono ou Gás Carbônico

C-O-C Ligação carbono-oxigênio-carbono

DE<sub>30</sub> Eficiência de Dissolução em 30 minutos

DP Desvio Padrão

DPR Desvio Padrão Relativo

DS Dispersão(ões) sólida(s)

DSC Differential Scanning Calorimetry/Calorimetria Diferencial de Varredura

FA Formulação A

FB Formulação B

FC Formulação C

FCO Forma Cristalina Original

FD Formulação D

FE Formulação E

FF Formulação F

FG F Formulação G

FLU Fluconazol

FTIR Fourier Transform Infrared Spectroscopy/Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

HCl Ácido Clorídrico

HME FLU-HPC ELFHP $\beta$ CD Sistema com fluconazol, hidroxipropilcelulose ELF e HP $\beta$ -ciclodextrina

HME FLU-HPC ELF $\beta$ CD Sistema com fluconazol, hidroxipropilcelulose ELF e  $\beta$ -ciclodextrina

HME FLU-HPCEF Sistema com fluconazol e hidroxipropilcelulose EF

HME FLU-HPCELFSistema com fluconazol e hidroxipropilcelulose ELF

HME FLU-PVP/VA Sistema com fluconazol e copovidona

HME Hot melt extrusion

HPC Hidroxipropilcelulose

HPMC Hidropropilmetilcelulose

HP $\alpha$ CD hidroxipropil-alfa-ciclodextrina

HP $\beta$ CD hidroxipropil-beta-ciclodextrina

HP $\gamma$ CD hidroxipropil-gama-ciclodextrina

N-H Ligação nitrogênio-hidrogênio

p valor de P

PCA Principal Component Analysis

PEG Polietilenoglicol

PM FLU-HPC EF Mistura Física com com fluconazol e hidroxipropilcelulose EF

PM FLU-HPC ELF Mistura Física com com fluconazol e hidroxipropilcelulose ELF

PM FLU-HPC ELFHP $\beta$ CD Mistura Física com com fluconazol, hidroxipropilcelulose ELF e HP $\beta$ -ciclodextrina

PM FLU-HPC ELF $\beta$ CD Mistura Física com com fluconazol, hidroxipropilcelulose ELF e  $\beta$ -ciclodextrina

PM FLU-PVP/VA Mistura Física com com fluconazol e copovidona

PM Physical Mixture/Mistura Física

PMA Mistura Física A

PMB Mistura Física B

PMC Mistura Física C

PMD Mistura Física D

PME Mistura Física E

PMF Mistura Física F

PMG Mistura Física G

PVP Polivinilpirrolidona

PVP/VA Copovidona

RM Raw Material/Matéria Prima

RM $\beta$ CD metil-beta-ciclodextrina radomizada

SB $\beta$ CD sulfabutyl-beta-ciclodextrina

SCB Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SOL Soluplus

XRPD x-Ray Powder Diffraction/Difração de Raio-X do Pó

$\alpha$ CD alfa-ciclodextrina

$\beta$ CD beta-ciclodextrina

$\gamma$ CD gama-ciclodextrina

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	19
2.1 OBJETIVO GERAL .....	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	20
3.1 INSUMOS FARMACEUTICOS ATIVOS UTILIZADOS COMO MODELOS .....	20
3.2 DISPERSÕES SÓLIDAS .....	21
<b>3.2.1 Atomização</b> .....	25
<b>3.2.2 Liofilização</b> .....	26
<b>3.2.3 Fluido Supercrítico</b> .....	26
<b>3.2.4 Fusão</b> .....	27
<b>3.2.5 Termoextrusão</b> .....	28
3.3 MATRIZES POLIMÉRICAS HIDROFÍLICAS .....	33
<b>3.3.1 Hidroxipropilceluloce (HPC)</b> .....	34
<b>3.3.2 Copovidona (PVP/VA)</b> .....	35
<b>3.3.3 Soluplus®</b> .....	37
3.4 CICLODEXTRINAS .....	38
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	40
4.1 MATERIAIS .....	40
4.2 MÉTODOS .....	40
<b>4.2.1 Preparação dos Extrusados por Termoextrusão</b> .....	40
4.2.1.1 Preparo dos Sistemas com FLU .....	40
4.2.1.2 Preparo dos Sistemas com ITZ .....	41
<b>4.2.2 Quantificação dos Fármacos</b> .....	42
<b>4.2.3 Análises Morfológicas</b> .....	42
<b>4.2.4 Calorimetria Diferencial por Varredura (DSC)</b> .....	42
<b>4.2.5 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de             Fourier (FTIR)</b> .....	43
<b>4.2.6 Dissolução</b> .....	43
4.2.6.1 Dissolução dos Sistemas com FLU .....	43

4.2.6.2	Dissolução dos Sistemas com ITZ .....	44
<b>4.2.7</b>	<b>Difração de Raio-X do Pó (XRPD) .....</b>	<b>44</b>
<b>4.2.8</b>	<b>Avaliação do Mascaramento de Sabor <i>in vitro</i> em língua eletrônica (Astree e-tongue) .....</b>	<b>45</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....		<b>46</b>
5.1	RESULTADOS DOS SISTEMAS COM FLU .....	46
5.1.1	Caracterização Físico-Química .....	46
5.1.2	Dissolução .....	53
5.2	RESULTADOS DOS SISTEMAS COM ITZ .....	56
5.2.1	Caracterização Físico-Química .....	56
5.2.2	Dissolução e Desenho Experimental .....	64
5.2.3	Mascaramento de Sabor (Astree e-tongue) .....	66
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....		<b>69</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....		<b>71</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A via de administração oral é preferencialmente escolhida para tratamento de pacientes em todo o mundo, sendo as formulações sólidas, especialmente cápsulas e comprimidos, as mais comuns no mercado. Essas formas farmacêuticas apresentam inúmeras vantagens que justificam sua ampla utilização, tais como, facilidade de administração, estabilidade, processo de produção bem estabelecido, além do fornecimento de doses exatas (1).

A eficácia do tratamento medicamentoso, entretanto, somente será atingida se o princípio ativo for absorvido pelo organismo e atingir seu local de ação em concentrações apropriadas. Dessa forma, o perfil farmacocinético do fármaco, que pode ou não ser alterado pela forma farmacêutica, determinará o êxito do tratamento (2).

Muitas moléculas farmacologicamente ativas tem uma absorção insuficiente ou limitada, o que, na maior parte dos casos, se deve ao fato de serem muito pouco solúveis em meio aquoso, levando a uma baixa biodisponibilidade (3). Estudos reportam que mais de 75% das novas moléculas candidatas a fármacos apresentam baixa solubilidade, baseando-se no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), e que aproximadamente 40% dos fármacos já disponíveis no mercado na forma de medicamentos são considerados pouco solúveis (4). Diante desse cenário, fica claro que a baixa solubilidade de fármacos em água é um desafio cada vez mais recorrente no desenvolvimento e otimização de formulações (5).

Existem algumas estratégias que podem ser empregadas na tentativa de aumentar a solubilidade e/ou dissolução de fármacos, incluindo redução de tamanho de partícula, formação de complexo de inclusão, formação de sais, obtenção de polimorfos e co-cristais e produção de dispersões sólidas (DS) (1). Particularmente, a produção de dispersões sólidas vem se destacando como uma das mais importantes estratégias para melhorar a solubilidade de fármacos, em função de sua capacidade em produzir sistemas amorfs. Nesses sistemas, o fármaco, disperso em um carreador, passa a se apresentar na forma amorfa ou microcristalina, promovendo um aumento significativo na sua superfície de contato, o que permite que ocorra a dissolução do ativo de maneira acelerada. Diversos polímeros hidrofílicos têm sido utilizados como carreadores no processo de produção de DS,

sozinhos ou associados a outros componentes como agentes surfactantes ou agentes complexantes na formação de sistemas multicomponentes (6,7).

No caso de fármacos altamente ou medianamente solúveis em água, a modulação da dissolução do fármaco de modo a prolongar a sua liberação, sustentando a dose terapêutica por um tempo prolongado no organismo, pode trazer importantes mudanças farmacocinéticas com substancial melhora no tratamento. As dispersões sólidas também podem ser uma estratégia útil nesses casos através do uso de matrizes que possibilitem o controle da dissolução do fármaco (8–10).

Diferentes métodos são utilizados para a produção de DS, podendo-se citar a liofilização, a atomização, o processamento em condições supercríticas e a termoextrusão, sendo que esse último tem se destacado nos últimos anos (9,11) pois oferece inúmeras vantagens frente aos outros métodos anteriormente citados, tais como: facilidade de transposição para escala de produção industrial, processo contínuo, em menos etapas e de forma mais rápida, impacto ambiental minimizado pela não utilização solventes e perfeita adequação às boas práticas de fabricação. Tais vantagens, somadas à eficiente capacidade de modular a liberação de fármacos, fazem da termoextrusão uma das estratégias mais promissoras no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos (10).

Outra vantagem atribuída a termoextrusão é a possibilidade de mascaramento do sabor desagradável de fármacos através da sua incorporação nos sistemas poliméricos. Essa estratégia é particularmente interessante quando se leva em consideração paciente com dificuldade de deglutição como crianças e idosos. Nesses casos, a termoextrusão possibilita a produção de comprimido mastigável ou orodispersível, mantendo as vantagens de ser uma formulação sólida, mas sem o sabor desagradável apresentado por grande parte dos fármacos (12,13).

Neste sentido, o propósito desse trabalho foi desenvolver sistemas termoextrusados com potencial para agregar vantagens terapêuticas a fármacos antifúngicos selecionados.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Modular a liberação e melhorar a palatabilidade dos antifúngicos de uso oral fluconazol (FLU) e itraconazol (ITZ) através da termoextrusão.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter formulações termoextrusadas de FLU e ITZ a partir de uma planificação quantitativa e qualitativa de polímeros hidrofílicos;
- Obter complexos de inclusão de FLU em matrizes poliméricas empregando termoextrusão;
- Avaliar a interação fármaco-excipiente utilizando ensaios físico-químicos, incluindo análise térmica e ensaios espectroscópicos e de imagem;
- Determinar a palatabilidade dos sistemas estudados, empregando avaliação *in vitro* em língua eletrônica;
- Avaliar o desempenho dos sistemas desenvolvidos através de perfil de dissolução.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 INSUMOS FARMACÊUTICOS ATIVOS UTILIZADOS COMO MODELOS

O Fluconazol (FLU) pertence a subclasse de agentes antifúngicos triazólicos, atuando contra uma variedade de fungos como *Blastomyces dermatitidis*, *Microsporium*, *Cryptococcus neoformans* e principalmente contra *Candida albicans*. O ativo possui ação fungistática e uma biodisponibilidade de 90% no plasma (14), sendo o fármaco azólico mais largamente utilizado contra candidíase sistêmica, o que ocorre também pelo fato de possuir baixa toxicidade (15).

Apresenta-se como pó branco ou quase branco, inodoro, cujo nome químico é  $\alpha$ -(2,4-Difluorfenil)- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol (16,17). É uma base fraca com pKa de 2,03 (18) e possui faixa de fusão entre 138 °C e 140 °C (16). Gratieri (2010) demonstrou, experimentalmente, que o fármaco pertence ao grupo III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentando alta solubilidade em água (19).

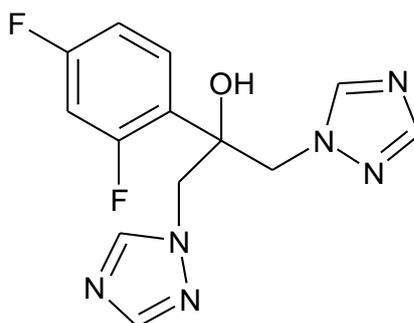


Figura 1 – Estrutura química do fluconazol (17)

O itraconazol (ITZ), assim como o fluconazol, também pertence à classe de antifúngico dos triazólicos, sendo ativo contra os agentes fúngicos pela inibição da síntese do ergosterol pelas membranas do microrganismos (20,21). Foi o primeiro fármaco de administração oral disponível para tratamento contra espécies de

*Candida* como *Candida albicans* e possui um largo espectro de ação antifúngica, sendo ativo *in vitro* contra um largo número de fungos patogênicos e saprófitos (20,22,23).

Seu nome químico é 3H-1,2,4-Triazol-3-one, 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metil]-1,3-dioxolan-4-yl]metoxi]fenil]-1-piperaziny] fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil) e possui faixa de fusão de 165 °C a 169 °C (24,25).

Como um exemplo clássico de fármaco pertencente à classe II do SCBF, o itraconazol possui baixíssima solubilidade (~1ng/mL) e alta permeabilidade (logP>5), sendo também considerado uma base fraca com pKa igual a 4,0 (21,24). Sendo assim, esse fármaco tem uma limitada biodisponibilidade quando administrado por via oral, evidenciando a necessidade de estratégias para contornar esse problema (23,24).

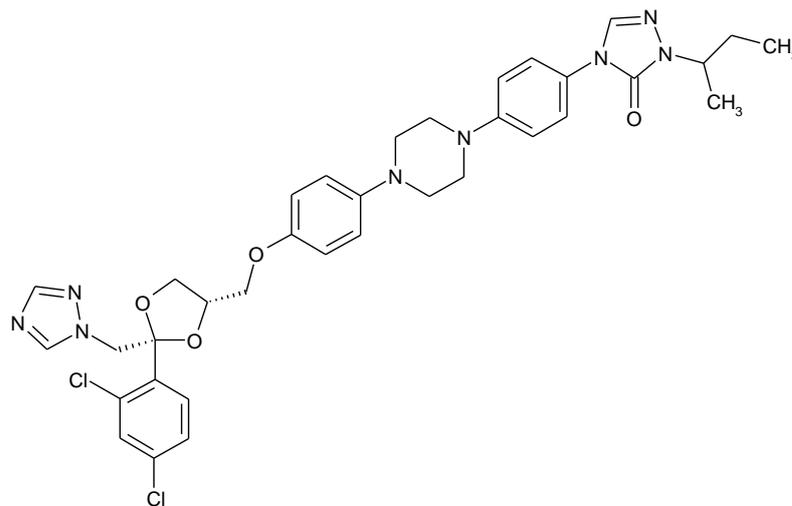


Figura 2 – Estrutura química do itraconazol (25)

### 3.2 DISPERSÕES SÓLIDAS

Dispersões sólidas são sistemas em que um ou mais componentes (fármaco) são dispersos em um carreador ou matriz (usualmente polimérico e frequentemente amorfo), resultando em uma formulação sólida. Esses sistemas tem sido reportados

como uma das mais importantes estratégias para modular a liberação de fármacos, tanto com o objetivo de melhorar a solubilidade como para retardá-la (5,11,26).

Houve uma importante evolução no desenvolvimento desses sistemas ao longo dos anos o que resultou em três gerações de dispersões sólidas. As dispersões sólidas de primeira geração surgiram primeiramente em 1961, quando trabalhos demonstraram que a formação de uma mistura eutética melhorou a taxa de liberação do fármaco e conseqüentemente a sua biodisponibilidade (27). Essa geração de dispersões sólidas, portanto, consiste em sistemas preparados com a utilização de carreadores cristalinos. Dentre os carreadores cristalinos utilizados incluem-se ureia e açúcares como os primeiros a serem adotados (28).

A segunda geração de dispersões sólidas surgiu com a substituição do carreador cristalino por um carreador amorfo, se tornando o tipo mais comum de dispersão sólida e que geralmente utiliza um polímero como matriz carreadora (29). Esse tipo de dispersão sólida é citado frequentemente como dispersão sólida amorfa e pode ainda ser subdividido em dois tipos, dependendo do estado físico em que o fármaco se encontra distribuído na matriz polimérica. Quando o fármaco é completamente miscível no carreador amorfo, formando uma mistura molecularmente homogênea, diz-se que se trata de uma solução sólida amorfa. Por outro lado, temos uma suspensão sólida amorfa quando o sistema formado pelo fármaco e o carreador compõem um sistema de duas fases, onde o material que se encontra disperso está na forma cristalina, podendo ainda coexistir tanto na forma cristalina como na forma amorfa (5,29). A limitada solubilidade no carreador e/ou o alto ponto de fusão do fármaco, determinam esse comportamento, propiciando a formação de suspensões sólidas (30). Sendo assim, é possível a formação de sistemas constituídos ao mesmo tempo por soluções sólidas amorfas e suspensões sólidas amorfas (30,31).

Frequentemente utilizados como carreadores nas dispersões sólidas de segunda geração, os polímeros desempenham esse papel com elevada eficiência. Esses podem ser totalmente sintéticos tais como povidona (PVP), polivinipirrolidona-co-vinilacetato (PVP/VA), polietilenoglicóis (PEG) e polimetacrilatos, ou de origem natural como hidroxipropilcelulose (HPC) e hidroxipropilmetilcelulose (HMPC) (5,29). Por conseqüência da presença de ligantes capazes de interagir com diferentes entidades químicas, esses polímeros são passíveis de formar dispersões amorfas, possibilitando o carregamento de uma variedade de fármacos (29).

Finalmente, a terceira geração de dispersões sólidas surgiu após a adição de tensoativos nos sistemas, sendo que esse componente pode ser o próprio carreador, nesse caso com propriedade auto-emulsionante, ou pode funcionar como aditivo do sistema de dispersão sólida amorfa (5,32). A incorporação desse elemento teve como objetivo conferir uma ação auto emulsificante, melhorando ainda mais a dissolução de fármacos pouco solúveis, além de proporcionar maior estabilidade, evitando a recristalização dos fármacos, o que é frequentemente observado em sistemas de dispersões sólidas amorfas de segunda geração (5,29,33).

As dispersões sólidas são frequentemente empregadas para aplicação em formas farmacêuticas orais que são as mais comumente utilizadas para administração de fármacos em função de uma série de vantagens, já mencionadas na introdução desse trabalho (1). Dessa forma, a maioria das novas entidades químicas em desenvolvimento atualmente são idealizadas para incorporação em produtos de administração oral cujo efeito desejado somente será alcançado se atingir uma dose *in vivo* adequada no plasma. Entretanto, a maioria dessas novas entidades químicas são pouco solúveis em água, o que pode prejudicar a eficácia do fármaco por via oral. Além disso, embora possam ser muito permeáveis, muitas dessas moléculas promissoras são absorvidas somente na porção inicial do intestino, tendo uma absorção reduzida após o íleo e, portanto, tem uma pequena faixa onde pode ocorrer absorção do fármaco (34). Sendo assim, se não forem completamente liberadas da forma farmacêutica nessa área do trato gastrointestinal, essas moléculas não serão completamente absorvidas. Nesse contexto, um dos maiores desafios para a indústria farmacêutica na atualidade é desenvolver estratégias que possam melhorar a solubilidade dessas moléculas, permitindo sua adequada absorção na região ideal do trato gastrointestinal, garantindo adequada biodisponibilidade (29).

A liberação do princípio ativo da forma farmacêutica é uma etapa crucial no processo de absorção de fármacos em formulações sólidas orais e isso se faz particularmente importante para fármacos classificados como sendo da classe II no SCB (Tabela 1.1). Para esses fármacos, é possível superar sua limitada biodisponibilidade através do aumento de sua solubilidade, possibilitando sua aplicação tanto em formas farmacêuticas de liberação imediata quanto sistemas de liberação sustentada, uma vez que já possuem alta permeabilidade (35,36).

Tabela 1 – Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) - (37)

Solubilidade	Permeabilidade	
	Alta permeabilidade	Baixa permeabilidade
Alta solubilidade	Classe I	Classe III
Baixa solubilidade	Classe II	Classe IV

Dispersões sólidas são uma das mais eficientes estratégias utilizadas com o objetivo de melhorar a solubilidade de fármacos, entretanto, outras estratégias também podem ser utilizadas, dependendo do fármaco objeto de estudo e das tecnologias disponíveis (Tabela 2). Na estão descritas algumas dessas estratégias.

Tabela 2 – Estratégias para melhorar solubilidade de fármacos pouco solúveis (38)

Modificação molecular	Modificação física	Sistema de liberação por carreadores
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Formação de sais</li> <li>- Pró-fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polimorfos</li> <li>- Co-cristal</li> <li>- Redução do tamanho de partícula</li> <li>- Micronização</li> <li>- Nanocristal</li> <li>- Co-solvente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciclodextrina</li> <li>- Sistemas poliméricos</li> <li>- Micellas</li> <li>- Microemulsão e emulsão</li> <li>- Sistema auto-emulsificante</li> <li>- Lipossomas</li> <li>- Micro/nanopartículas</li> </ul>

Conforme já foi apresentado, existem também várias técnicas disponíveis para se obter sistemas de dispersões sólidas, possuindo cada uma delas vantagens e desvantagens que devem ser consideradas (Tabela 3). Uma breve explicação sobre cada uma dela será apresentada.

Tabela 3 – Técnicas de preparação de dispersões sólidas (11,39)

Tecnologia	Vantagens	Desvantagens
Atomização ( <i>spray drying</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Processo rápido e robusto</li> <li>- Tamanho de partículas flexível (micro e nano partículas)</li> <li>- Disponível em grande escala</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resíduo de solvente</li> <li>- Custo</li> </ul>
Liofilização ( <i>freeze drying</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condições amenas</li> <li>- Processo robusto</li> <li>- Disponível em grande escala</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resíduo de solvente</li> <li>- Tempo de processo longo</li> <li>- Custo</li> </ul>
Fluido supercrítico ( <i>supercritical fluid drying</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condições amenas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Limitada solubilidade do CO<sub>2</sub></li> <li>- Resíduo de solvente</li> <li>- Custo</li> </ul>
Termoextrusão ( <i>hot melt extrusion</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Livre de solvente</li> <li>- Processo rápido</li> <li>- Processo contínuo</li> <li>- Bom controle de parâmetros de processo (robusto)</li> <li>- Disponível em grande escala               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Baixo custo</li> </ul> </li> <li>- Poucas etapas de processo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temperatura</li> <li>- Depende de carreadores com boa termoplasticidade</li> </ul>

### 3.2.1 Atomização

Nas técnicas de preparação de dispersões sólidas por evaporação do solvente, o fármaco e o carreador são solubilizados em um solvente volátil que é posteriormente evaporado (40). Temperaturas de evaporação do solvente baixas, podem prevenir a degradação térmica dos componentes e, portanto, solventes comuns voláteis como etanol são comumente utilizados (29).

A atomização é o processo mais comum de produção de dispersões sólidas que usa o princípio da evaporação do solvente. Consiste na solubilização ou dispersão do fármaco e do carreador (polímero) no solvente orgânico, o que resulta em uma solução ou suspensão. O líquido obtido é submetido a um processo de atomização para a formação de gotículas de tamanho padronizado dentro de um sistema fechado, onde será introduzido um fluxo de ar aquecido. Frente à temperatura do ar, ocorre a evaporação do solvente, resultando em um pó com tamanho de partícula regular. Nesse processo de atomização, além de outros pontos de controle que podem ser regulados a fim de se obter pós com as características desejadas, é possível variar o tamanho do bico aspersor do equipamento, a fim de regular o tamanho das gotículas que entrarão dentro do sistema de secagem, de

maneira a regular o tamanho da partícula final, o que é uma das principais vantagens reportadas para a atomização, (40).

Outras vantagens são reportadas para a aplicação da atomização tais como facilidade de escalonamento, formação de partículas esféricas, viabilidade para utilização com fármacos termorresistentes e termosensíveis, além de uma grande variedade de desenhos de equipamentos disponíveis no mercado. Entretanto, assim como todas as técnicas que utilizam o método de evaporação do solvente, o alto custo do processo e a dificuldade de remoção completa dos solventes são desvantagens que devem ser consideradas e que, muitas vezes limita sua utilização (40).

### **3.2.2 Liofilização**

A liofilização consiste na eliminação do solvente, solidificado por congelamento, através de sublimação. O fármaco e o carreador (polímero) são solubilizados em um solvente comum e essa mistura é então congelada, geralmente através de imersão em nitrogênio líquido e o solvente sublimado através da aplicação de vácuo (41). O produto obtido por liofilização apresenta alta porosidade e baixa umidade, sendo portanto higroscópico e apresentando características de fluxo inferiores às dispersões sólidas obtidas por outras técnicas como atomização e termoextrusão (42).

### **3.2.3 Fluido Supercrítico**

A tecnologia de fluido supercrítico para a produção de dispersões sólidas oferece um grande potencial e condições de processamento bastante amenas de temperatura e pressão, sendo particularmente interessante para processamento de fármacos instáveis. Essa tecnologia de produção de DS utiliza fluido no estado supercrítico, geralmente CO<sub>2</sub>, apresentando concomitantemente capacidade dissolvente e difusividade. A produção da DS pode ocorrer de duas formas,

dependendo da solubilidade dos seus componentes no fluido supercrítico. O fluido pode atuar como solvente da mistura princípio-ativo-polímero quando os insumos são solúveis no fluido (43) ou atuar como anti-solvente supercrítico. Nesse caso, a mistura princípio-ativo-polímero é solubilizada em um solvente comum, miscível no fluido supercrítico mas pouco solúvel. A precipitação da DS ocorre em consequência da expansão do fluido e evaporação do solvente (29,39). Como vantagem para essa técnica, reporta-se a possibilidade de obtenção de partículas menores, comparadas as obtidas através da co-precipitação, fluxo melhor, além de menor nível de solvente residual no produto final (44).

### **3.2.4 Fusão**

No método de fusão para formação de dispersões sólidas, o sistema é submetido à uma temperatura a fim de promover a fusão dos componentes do sistema o que permitirá a incorporação do fármaco no carreador, através de sua solubilização ou dispersão. Se a temperatura utilizada for suficiente para fundir o fármaco e/ou esse for suficientemente solúvel no polímero carreador, ocorrerá a sua solubilização na matriz. Entretanto, quando o fármaco tem ponto de fusão muito elevado ou não é solúvel no polímero carreador, pode permanecer na forma cristalina, sendo apenas disperso no polímero (29). Essa técnica foi primeiramente utilizada em 1961, quando uma mistura eutética de fármaco e carreador foi produzida melhorando a absorção do sulfatiazol (27), sendo posteriormente aprimorada e utilizada atualmente para promover a melhora da biodisponibilidade de fármacos (45,46).

A termoextrusão é atualmente a tecnologia de processamento mais difundido utilizando o método de fusão e reúne diversas vantagens (47). Essa técnica será melhor abordada na seção a seguir.

### 3.2.5 Termoextrusão

A termoextrusão, cujo termo em inglês é *Hot Melt Extrusion* (HME), surgiu inicialmente na indústria de transformação de plásticos em meados do século XIX para a produção de revestimento de isolamento polimérico de fios (9), sendo atualmente um dos processos mais utilizados nessa indústria e também largamente utilizado na indústria de borracha e na indústria alimentícia (10,47).

Nos últimos anos a termoextrusão tem despertado grande atenção da indústria farmacêutica, resultando na produção de um elevado número de patentes e publicações de artigos científicos nessa área (9,48). As propriedades de dissolução do itraconazol foram otimizadas através da utilização de carreadores hidrofílicos com termoextrusão combinado com congelamento rápido (49). A preparação de sistemas ternários com ciclodextrinas utilizando termoextrusão foi estudada com o objetivo de melhorar as características de dissolução do itraconazol (50). O uso de termoextrusão combinado com pressão de CO<sub>2</sub> foi empregado para melhoria da dissolução de cetoprofeno através da formação de matrizes de hidroxipropilcelulose (51). Em estudo *in vivo* realizado em animais, a biodisponibilidade da lamotrigina foi aumentada através da aplicação de termoextrusão e plastificantes para fabricação de comprimidos, demonstrando a relação da melhoria da solubilidade com o aumento da permeabilidade (52). Meng Li et al (2015) demonstraram a influência do tamanho de partícula do fármaco na eficiência de sua solubilização no polímero carreador e, conseqüentemente, no processo de extrusão por termoextrusão (53).

Conforme pode ser observado pelos estudos citados no parágrafo anterior, a termoextrusão é particularmente interessante para a melhoria de solubilidade de fármacos pouco solúveis e, portanto, novas entidades químicas com baixa solubilidade são moléculas promissoras para utilização com essa técnica (10). A termoextrusão é capaz de produzir soluções sólidas através da dispersão de fármacos em nível molecular numa matriz carreadora, resultando em uma eficiente amorfização do mesmo. Por outro lado, também é possível produzir formulações de liberação controlada, uma vez que os polímeros fundidos durante o processo de extrusão, dependendo de sua natureza e proporção, podem funcionar como ligantes térmicos, resultando em aprisionamento do fármaco e retardamento da liberação (54).

O equipamento utilizado para termoextrusão é comumente denominado de termoextrusora e consiste de três zonas principais: zona de alimentação, zona de fusão e mistura e zona de formação (Figuras 1.3 e 1.4). As partes do equipamento propriamente ditas são alimentador, barra de aquecimento, roscas (única ou dupla) e *die* (saída) (9).

O processo de extrusão ocorre da seguinte forma: uma mistura de pós, normalmente contendo o fármaco (cristalino), polímeros ou ceras (matriz carreadora) e, em alguns casos, aditivos (ex. plastificantes) são alimentados ao equipamento através do alimentador até as barras de aquecimento, onde se encontra(m) o(s) parafuso(s) ou rosca(s) (47). A barra de aquecimento, geralmente contém, salvo em alguns equipamentos de escala laboratorial, diferentes zonas de temperatura com controle de *set point* individual (9). Os parafusos, que se encontram dentro da barra de aquecimento, transportam o pó em direção ao *die* do equipamento e durante esse percurso ocorre a fusão e mistura dos componentes da mistura (47). Durante esse processo, a mistura sofrerá ação não só da temperatura, mas também da pressão provocada pela tensão de cisalhamento da rotação das roscas, o que também poderá contribuir para mistura do fármaco na matriz. Dessa forma é possível romper a rede cristalina do fármaco, transformando-o em uma estrutura amorfa, o que é particularmente interessante para fármacos pouco solúveis (11). A mistura fundida é então extrusada pela saída do equipamento (*die*), onde pode ser acoplado unidades acessórias tais como resfriadores, formadores de filmes e formadores de pellets ou grânulos (Figura 6) (47). O equipamento também pode ser utilizado sem nenhuma unidade acessória e o extrusado produzido coletado para posterior micronização (54,55).

O equipamento pode possuir sistema de roscas únicas (apenas um parafuso) ou duplas (dois parafusos posicionados lado a lado), além da possibilidade de diferentes configurações de parafusos (11,48). A configuração do parafuso tem uma significativa influência na eficiência da extrusão e na qualidade dos produtos, uma vez que afeta diretamente a taxa de transferência do material, taxa de fusão, mistura, temperatura do produto e homogeneidade do material fundido (47).

Os sistemas de rosca única são os mais largamente utilizados no mundo (9), entretanto, os sistemas de dupla rosca são preferencialmente utilizados na indústria farmacêutica (47). Nesse último (dupla-rosca) é possível obter diferentes configurações em todas as diferentes zonas de extrusão. Além disso, o sistema de

dupla-roscas permite a configuração em co-rotação (parafusos giram no mesmo sentido) ou contra-rotação (parafusos giram em sentidos opostos). A configuração de dupla-roscas em co-rotação é a mais importante na indústria farmacêutica, pois possibilita vantagens como possibilidade de operação em altas velocidades, mistura eficiente e possibilidade de diferentes configurações de roscas (9,11). Sistemas de contra-rotação, no entanto, podem ser úteis quando é necessário uma alta energia de cisalhamento, uma vez que, nessa configuração, o material é esmagado na região pelas roscas quando essas se juntam no momento da rotação (9).

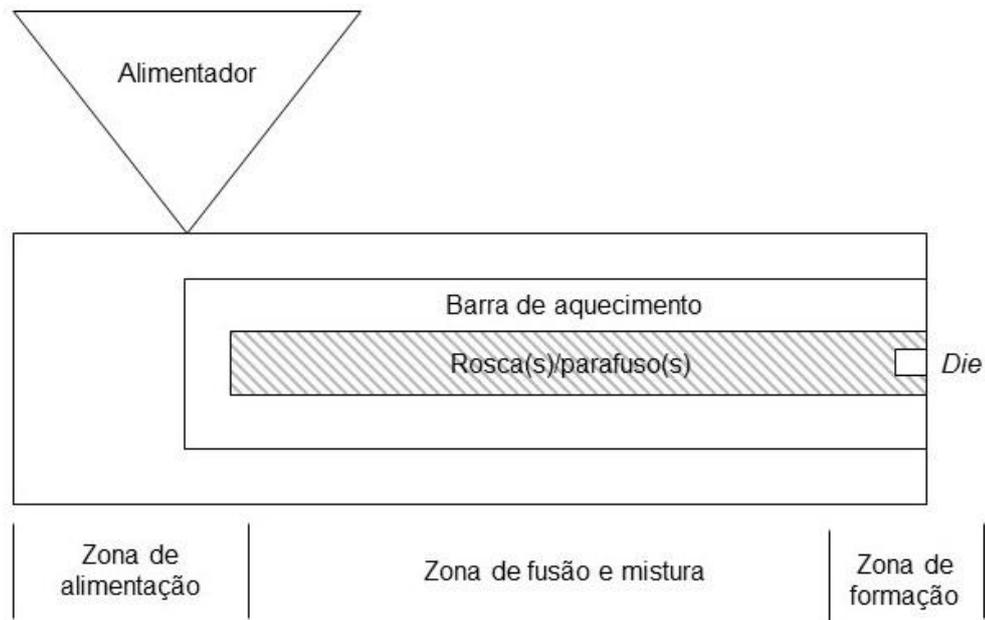


Figura 3 – Diagrama esquemático do equipamento de termoextrusão em uma visão horizontal

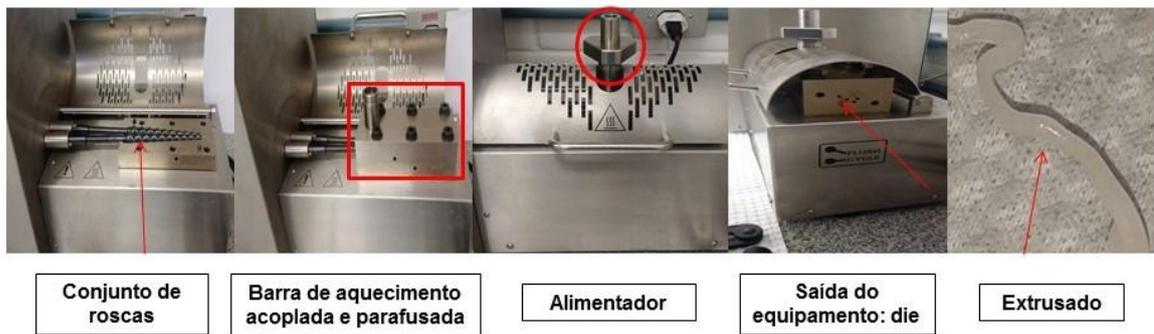


Figura 4 – Imagem esquemática da termoextrusora HaakMiniCTW (ThermoScientific®, Netherland) – escala laboratorial (Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos – LTMAC)

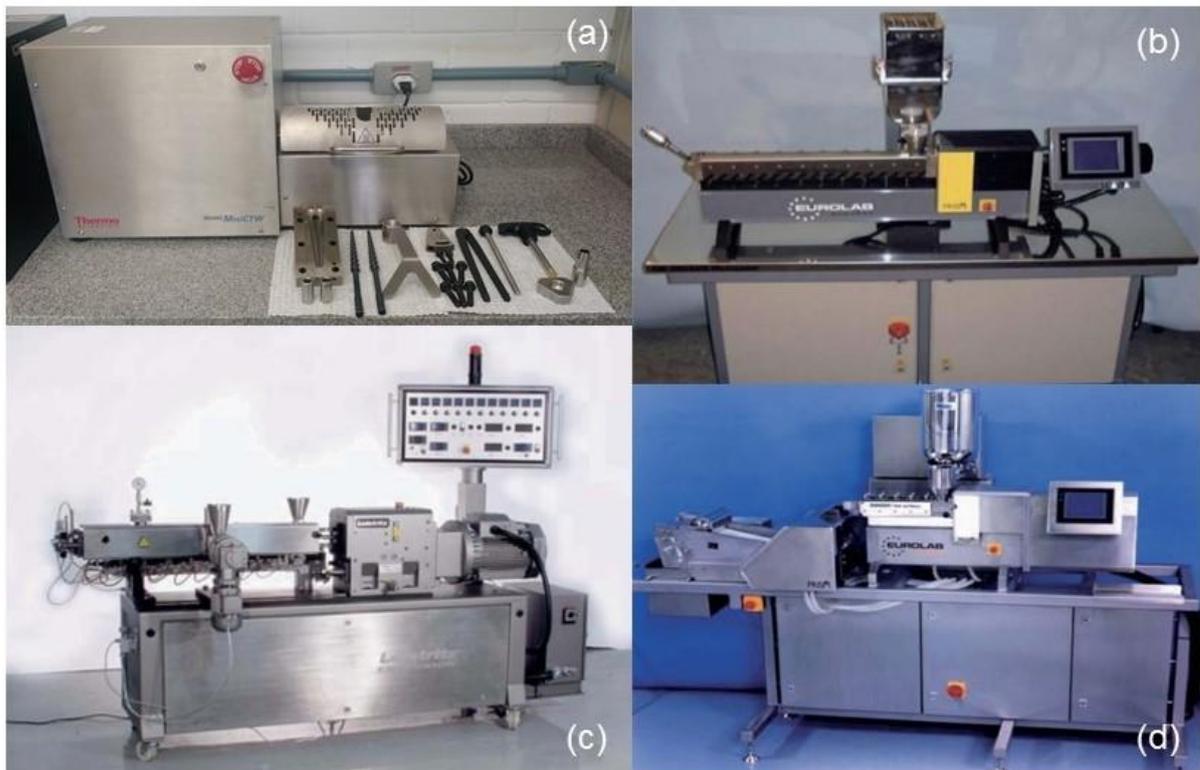


Figura 5 – Equipamentos com dupla rosca em diferentes escalas - (a) HaakMiniCTW 11 mm (ThermoScientific®, Holanda) escala laboratorial (b) Eurolab 16mm, escala laboratorial (c) Liestriz (Nova Jersey, EUA) escala piloto/industrial (d) Eurolab, escala piloto/industrial (9)

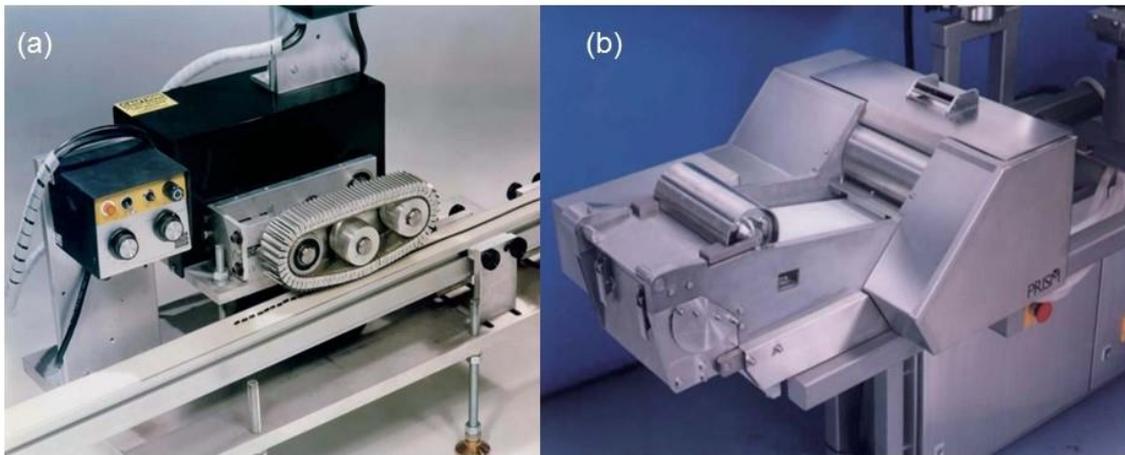


Figura 6 – Unidades adicionais – (a) peletizadora usada para cortar o extrusado em forma de pellets ou grânulos (b) unidade de formação de filme com rolo de resfriamento (9)

Muitas vantagens são percebidas para a termoextrusão em comparação a outros métodos de preparação de medicamentos na indústria farmacêutica. Uma das mais importantes vantagens constitui o fato de não haver necessidade da utilização de nenhum solvente orgânico e nem água durante o processamento, não sendo necessárias etapas adicionais de secagem. Esse fato é particularmente interessante quando se pensa em processo ecologicamente correto e também para moléculas que são sensíveis a umidade (50). A intensa agitação e mistura promovidas pelas roscas possibilita uma desagregação das partículas suspensas no polímero fundido que, mesmo em casos de suspensões sólidas, resulta em uma boa uniformidade do produto final (9). Não são necessários agentes de compressão na formulação, uma vez que os polímeros funcionam como ligantes térmicos. É possível produzir formulações de liberação imediata, sustentada e retardada, além de mascarar sabor desagradável de certos ativos (56). Aplicação em seres humanos é segura através da utilização de polímeros aprovados para uso farmacêutico. Além disso, o processo é contínuo, com poucas etapas, eficiente e econômico, podendo ser acoplados a unidades adicionais para formação direta da forma farmacêutica tais como comprimidos, cápsulas, grânulos ou filmes (9,10,48). Kolter et al. (2012), compilou desafios da indústria farmacêutica que podem ser solucionados através do uso de termoextrusão (Tabela 4) (11).

Tabela 4 - Desafios enfrentados pelas indústrias farmacêuticas na produção de medicamentos e soluções encontradas com o uso de termoextrusão (11)

DESAFIOS	SOLUÇÃO COM TERMOEXTRUSÃO
Baixa/não confiável biodisponibilidade devido à inadequada solubilidade do fármaco	Uso de termoextrusão para preparar soluções/dispersões sólidas. (melhora da eficiência de dissolução)
Fármacos pouco estáveis durante o processamento por causa de hidrólise	Uso de termoextrusão como alternativa à granulação via úmida (sem estresse hidrolítico)
Liberção sustentada ou controlada não confiável	Uso de termoextrusão para preparar formulações eficientes de liberação sustentada ou controlada
Fraca estabilidade e tolerabilidade do fármaco no estômago	Uso de termoextrusão para preparar formulações entéricas (uso de polímeros adequados)
Sabor desagradável do fármaco	Uso de termoextrusão para mascarar o sabor desagradável do fármaco
Necessidade de produção de filmes	Uso de termoextrusão para preparar <i>strips</i> orais ou emplastos dérmicos em um processo livre de solvente

### 3.3 MATRIZES POLIMÉRICAS HIDROFÍLICAS

Os polímeros são as substâncias mais comumente utilizadas como carreadores para a produção de dispersões sólidas, pois são capazes de produzir sistemas amorfos com grande eficiência (29). Isso ocorre em função dos grupamentos ligantes presentes em sua estrutura que permitem a solubilização de fármacos em menor ou maior escala, dependendo de características como lipofilicidade, possibilidade de realizar ligação de hidrogênio (como aceptor ou doador) e presença de grupamentos amida (11,57). Essas características são responsáveis, por explicar porque polímeros hidrofílicos como povidona, copovidonas e Soluplus® são tão recomendados para produção de dispersões sólidas. Copovidona e Soluplus® são mais lipofílicos que outros polímeros que

contém grupamentos hidroxila (ex. hidroxipropilcelulose) e, portanto, muitas vezes mais eficientes em solubilizar fármacos pouco solúveis, geralmente lipofílicos (11).

O processo de produção de DS e amorfização de fármacos ocorre através da aplicação de energia para a ruptura da rede cristalina e, portanto, confere certa instabilidade ao sistema (11). Dessa forma, faz-se de grande importância a escolha do polímero adequado, a fim de evitar que ocorra recristalização do fármaco tanto na dispersão sólida e quanto nos fluidos biológicos e, para isso, considera-se também as características mencionadas no parágrafo anterior (33).

Quando se refere ao processo de termoextrusão especificamente, os polímeros devem ainda possuir certas características importantes para que o processo de extrusão ocorra de forma adequada. Uma das características mais importantes é a necessidade de possuir termoplasticidade, ou seja, capacidade de deformação quando este é submetido à temperatura (10,11). Para que o processo de extrusão seja adequado também deve se considerar a temperatura de transição vítrea do polímero assim como sua viscosidade de fusão (58). Materiais com elevado peso molecular resultam em alta viscosidade de fusão o que pode dificultar o processo de extrusão. Como regra geral, considera-se a utilização do parâmetro de temperatura por volta de 20 a 40 °C acima da temperatura de transição vítrea do polímero. Dessa forma, elevadas temperaturas de transição vítrea irão resultar em altas temperaturas de processo, o que pode provocar a degradação do fármaco. Outros requisitos também são necessários para polímeros em aplicação para termoextrusão, tais como: baixa toxicidade, baixa higroscopicidade e alta estabilidade térmica (11).

Durante o desenvolvimento desse trabalho foram utilizados os polímeros hidroxipropilcelulose (dois pesos moleculares diferentes), copovidona e Soluplus®, todos termoplásticos, hidrossolúveis e com adequada temperatura de transição vítrea e termoestabilidade, destacados a seguir.

### **3.3.1 Hidroxipropilcelulose (HPC)**

A hidroxipropilcelulose (HPC) (Figura 6) é um polímero não iônico de origem natural derivado da celulose. Na sua estrutura alguns grupos hidroxila das unidades

de açúcar repetidos são hidroxipropilados com óxido de propileno (59). A síntese desse polímero ocorre pela reação da celulose alcalina com o óxido de propileno em uma cadeia de glicose anidra sob condições elevadas de temperatura e pressão. Trata-se de um éter de celulose solúvel em água fria e muito utilizado como carreador de fármacos em dispersões sólidas (59,60).

HPC está comercialmente disponível em diferentes pesos moleculares, sendo que Klucel EF e Klucel ELF são dois tipos comerciais de HPC, com pesos de aproximadamente 80.000 e 60.000 Da, respectivamente. O mecanismo de liberação desse polímero se dá tanto pelo processo de intumescimento e difusão como também pelo processo de erosão, o que é afetado pelo peso molecular que confere diferentes viscosidades ao polímero. A temperatura de transição vítrea é definida em  $-4,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  para o Klucel EF e  $-4,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  para o Klucel EFL, entretanto a temperatura de processamento em termoextrusão para ambos indicada pelo fabricante é de  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  com bom fluxo de extrusão (61).

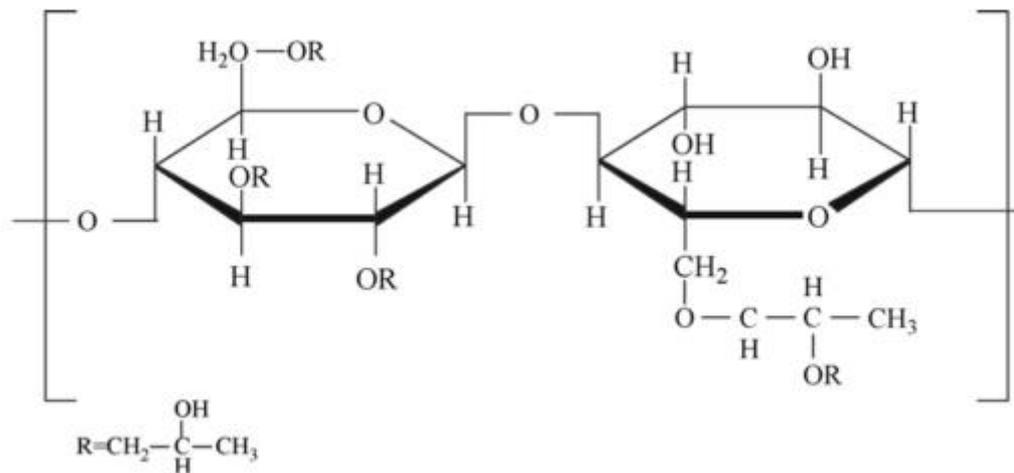


Figura 7 - Estrutura da hidroxipropilcelulose – unidade repetida (60)

### 3.3.2 Copovidona (PVP/VA)

Copovidona é um co-polímero sintético hidrossolúvel composto de unidades de vinil-pirrolidona e vinil-acetato (Figura 8) largamente utilizado na área

farmacêutica para a preparação de dispersões sólidas (62). Kollidon® VA64 (peso molecular = 45.000 a 70.000 Da) e Plasdone™-S630 (peso molecular = 47.000 Da) são tipos comerciais de copovidona disponíveis no mercado, em que a proporção de vinil-pirrolidona e vinil-acetato é de 60:40 (63,64).

Possui solubilidade tanto em água quanto em álcool e temperatura de transição vítrea de aproximadamente 106 °C (63), sendo utilizado em diversas aplicações farmacêuticas tais como aglutinante de comprimido via seca, aglutinante de granulação via úmida e via seca (compactação por rolo), agente formador de filme em revestimento, além de funcionar como matriz carreadora de dispersões sólidas para controlar liberação de fármacos (64–67).

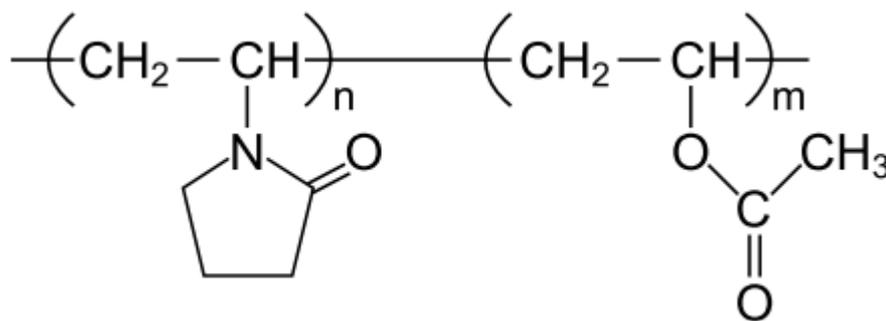


Figura 8 – Estrutura da copovidona (co-polímero de vinil-pirrolidona e vinil-acetato)  
(64)

O anel pirrolidona (Figura 8) de sua estrutura fornece uma excelente solubilidade em água e numa larga gama de solventes, assim como também promove ação adesiva, de inibição de cristalização e propriedades de formação de filme. O grupamento vinil-acetato (Figura 8) na estrutura desse polímero confere menor temperatura de transição vítrea (Tg) quando comparado a homopolímeros de poli-vinil-pirrolidona, além de reduzir sua higroscopicidade.

### 3.3.3 Soluplus®

Soluplus® é um polímero anfifílico solubilizante cuja estrutura foi desenvolvida pela BASF especialmente para a fabricação de soluções sólidas. Devido à sua propriedade anfifílica, é capaz de solubilizar fármacos pouco solúveis em água, além de poder ser utilizado como matriz carreadora em dispersões sólidas (68). Também pode ser aplicado na indústria farmacêutica como aglutinante em processo via seca ou via úmida, formador de filme em *strips* orais, estabilizador de emulsões e protetor coloidal (11). Por causa de sua capacidade solubilizante, esse polímero é particularmente utilizado para melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, em especial fármacos de classe II do SCB (69), além de estabilizar dispersões sólidas (70).

Soluplus® é um copolímero sintético cujo o nome é químico é polivinil-caprolactama-polivinil-acetato-poli(etileno-glicol) composto pela seguinte proporção: 13% de polietilenoglicol, 57% de vinil-caprolactama e 30% de vinil-acetato (Figura 9) (68,71).

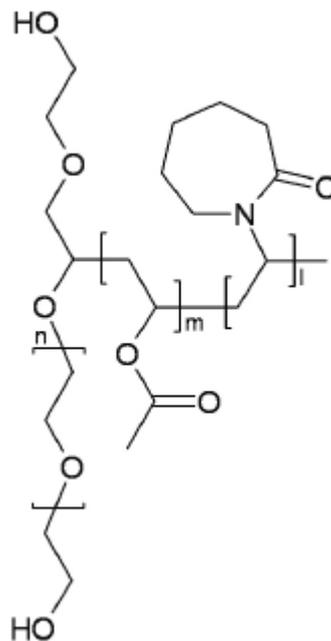


Figura 9 – Estrutura química do Soluplus® (72)

Está disponível como grânulos brancos a levemente amarelados, com odor característico fraco e praticamente sem sabor. Seus grânulos esféricos tem tamanho de partícula de aproximadamente 340  $\mu\text{m}$  o que auxilia no processo de alimentação do pó durante o processo de extrusão (68), o que também é favorecido pela boa extrusabilidade desse polímero (70). Seu peso molecular, medido através de cromatografia de permeação em gel, tem média de 118.000 g/mol e possui temperatura de transição vítrea de 70 °C (68).

### 3.4 CICLODEXTRINAS

Ciclodextrinas (CDs) (Figura 10) são uma classe de excipientes que constituem estruturas cíclicas formadas por unidades de D-glucopiranoses. Essas unidades se unem para formar estruturas tronco-cônicas cíclicas cuja quantidade de unidades pode variar, formando diferentes tipos de ciclodextrinas. Existem CDs naturais e semi-sintéticas, sendo que as mais comuns são a  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha\text{CD}$ ),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta\text{CD}$ ) e  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma\text{CD}$ ), CDs naturais, que possuem 6, 7 e 8 unidades de D-glucopiranosose, respectivamente (73).

Essas moléculas possuem propriedades físico-químicas próprias que lhes conferem capacidade de carrear fármacos lipofílicos e ao mesmo tempo solubilizar-se em meio aquoso. Sua estrutura tronco-cônica possui o interior hidrofóbico, onde é possível hospedar moléculas hidrofóbicas (pouco solúveis em água), e o exterior hidrofílico, o que possibilita a sua solubilização em meio aquoso (74).

A fim de melhorar ainda mais a capacidade desses compostos de solubilizar-se em água e de encapsular compostos hidrofóbicos, foram desenvolvidas CDs semi-sintéticas através da substituição de grupos hidrofílicos na sua estrutura. Dentre as CDs semi-sintéticas pode-se citar a hidroxipropil- $\beta$ -CD (HP $\beta$ CD), a hidroxipropil- $\gamma$ -CD (HP $\gamma$ CD), a sulfo-butil-éter- $\beta$ -CD (SB $\beta$ CD) e a metil- $\beta$ -CD randomizada (RM $\beta$ CD), que possibilitam ampliar o uso desses compostos (73–75).

No campo farmacêutico, sua principal aplicação tem sido com o objetivo de melhorar a solubilidade e conseqüente biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, entretanto, várias outras aplicações podem ser destacadas tais como

mascarar sabores desagradáveis de substâncias, reduzir ou impedir irritação de formulações oculares ou gastrointestinais e prevenção de interações e/ou incompatibilidades entre moléculas (73,76,77). Além disso, ação sinérgica antimicrobiana das ciclodextrinas com outros compostos já foi reportada contra *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* (78).

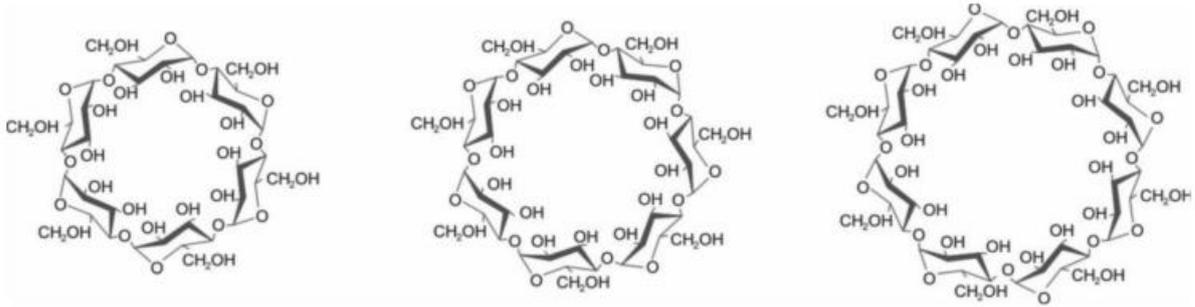


Figura 10 – Estrutura química das ciclodextrinas:  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ CD),  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ CD) e  $\gamma$ -ciclodextrina ( $\gamma$ CD) (79).

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

O FLU (lote FLP0490512, 99% p/p) foi comprado da Galena Química e Farmacêutica Ltda (Brasil) e o ITZ (00569488, 99.5% p/p) foi doado pela Roche (Basel, Suíça). Os polímeros Plasdone S-630 (lote 0001810863, poli (1-vinilpirrolidona-co-vinil acetato, PVP/VA), Klucel EF (lote 52565, 2-hidroxipropil éter celulose, HPC EF) e Klucel ELF (lote 40915, 2-hidroxipropil éter celulose, HPC ELF), e as ciclodextrinas  $\beta$ -ciclodextrina (lote 662911,  $\beta$ CD) e 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrinas (lote A1306A0054, grau de substituição 4.1 a 5.1, HP $\beta$ CD) foram gentilmente doados pela empresa Ashland Specialty Ingredients (Brasil). O polímero Soluplus® (lote 844143368EO, polivinilcaprolactama-polivinilacetato-polioleneglicol, SOL) foi doado pela BASF (Brasil). Todos os outros materiais e solventes utilizados possuíam grau analítico.

### 4.2 MÉTODOS

#### 4.2.1 Preparação dos Extrusados por Termoextrusão

##### 4.2.1.1 Preparo dos Sistemas com FLU

As amostras foram primeiramente preparadas combinando três polímeros (PVP/VA, HPC EF e HPC ELF) com o FLU em sistemas binários (50:50 p/p). Os sistemas contendo ciclodextrinas ( $\beta$ CD e HP $\beta$ CD) e o polímero selecionado foram preparados posteriormente utilizando uma proporção de 25:50:25 (p/p) de fármaco:polímero:ciclodextrinas. Misturas físicas de cada formulação obtidas usando grau e pistilo foram utilizadas para alimentar a extrusora Pharma Mini HME

(ThermoScientific®, Holanda) para obter os extrusados. Os parâmetros de temperatura e velocidade de rotação das roscas foram definidos observando a temperatura de fusão do fármaco e de transição vítrea dos polímeros a fim de se obter um bom fluxo de extrusão, produtos translúcidos e sem o escurecimento das amostras. Os extrusados foram micronizados e um tamanho de partículas entre 250 µm e 500 µm foi selecionado.

#### 4.2.1.2 Preparo dos Sistemas com ITZ

As amostras foram preparadas combinando os polímeros PVP/VA, HPC EF e Soluplus® seguindo um desenho de mistura Simplex Centroides em que a quantidade de fármaco foi fixada em 25% (p/p) em cada formulação (80). MF de cada formulação foram preparadas usando grau e pistilo e então processadas em extrusora Pharma Mini HME (ThermoScientific®, Holanda) a temperatura constante sem recirculação. Os parâmetros de temperatura e velocidade de rotação das roscas foram definidos observando a temperatura de fusão do fármaco e de transição vítrea dos polímeros a fim de se obter um bom fluxo de extrusão, produtos translúcidos e sem o escurecimento das amostras (Tabela 5).

Tabela 5 – Resumo da composição das formulações dos sistemas com ITZ e os parâmetros de processo utilizados

Formulação	Composição (% p/p)			Temperatura (°C)	Rotação (rpm)
	SOL	HPC	PVP/VA		
FA	75	0	0	170	50
FB	0	75	0	170	50
FC	0	0	75	170	100
FD	37,5	37,5	0	170	50
FE	0	37,5	37,5	170	50
FF	37,5	0	37,5	170	50
FG	25	25	25	170	50

#### 4.2.2 Quantificação dos Fármacos

A quantificação dos fármacos nas amostras dos sistemas desenvolvidos e nas amostras dos ensaios de dissolução foi realizada através de método espectrofotométrico utilizando espectrofotômetro UV-VIS PerkinElmer Lambda XLS (Brasil) (81,82). Os comprimentos de onda utilizados para leitura das amostras foram de 260nm para o FLU e 255nm para o ITZ. Os métodos foram validados de acordo com a International Conference on Harmonization (ICH) (83). A seletividade das amostras em relação aos polímeros e ciclodextrinas foi verificada e não apresentou diferenças estatísticas. O coeficiente de correlação linear foi de 0,9988 e 0,9984 para o FLU e ITZ, respectivamente, com inclinação da reta diferente de zero e com resíduos distribuídos randomicamente sem tendências.

#### 4.2.3 Análises Morfológicas

As características morfológicas das amostras foram analisadas através de Estereoscópio (Laborana/SZ – SZT, China) e microscopia eletrônica de varredura (MEV – Jeol, JSM-7001F, Japão).

#### 4.2.4 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Curvas de DSC foram obtidas em DSC-60 (Shimadzu, Japão) usando painéis de alumínio seladas sob atmosfera de nitrogênio (fluxo de 50 min<sup>-1</sup>) e taxa de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup> de 30 a 300 °C. Ensaios foram realizados com 3 mg de amostras dos componentes individualmente, misturas físicas e formulações (81). A quantidade de (%) de fármaco na forma cristalina original (FCO) foi calculada para os sistemas termoextrusado através da fórmula (80): %FCO =  $(\Delta H_{HME}/\Delta H_{FAR})100$ , onde  $\Delta H_{HME}$  é a entalpia de fusão do fármaco no Sistema termoextrusado e  $\Delta H_{FAR}$  é a entalpia de fusão do fármaco matéria prima.

#### 4.2.5 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros dos sistemas com FLU, suas respectivas, misturas físicas e do fármaco puro foram obtidos utilizando espectrômetro Varian 640-IR FTIR (Varian/640-IR, Brasil) entre 4.000 e 400  $\text{cm}^{-1}$  em resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros dos sistemas com ITZ, suas respectivas, misturas físicas e do fármaco puro foram obtidos utilizando espectrômetro IRAffinity-1SFTIR (Shimadzu, Japão) entre 4.000 e 400  $\text{cm}^{-1}$  em resolução óptica de 4,0  $\text{cm}^{-1}$ , totalizando um média de 40 scans. As análises foram realizadas em pastilhas de KBr.

O coeficiente de correlação (CC) foi calculado através do software Essential FTIR® (EUA) e os valores utilizados para determinar o grau de similaridade dos espectros das amostras de misturas físicas e formulações (84).

#### 4.2.6 Dissolução

##### 4.2.6.1 Dissolução dos Sistemas com FLU

Os perfis de dissolução foram realizados em dissolutor Ethik modelo 299 (Brasil) usando 900 mL de meio HCl 0,1M, banho de 37 °C, aparato 1 (cesto) e rotação de 75 rpm. Amostras de 5 mL foram coletadas nos tempos 5, 10, 15, 30, 60, 90 e 120 min, filtradas em membrana de 0,45  $\mu\text{m}$  (PES Millipore, China) e o FLU quantificado utilizando método previamente descrito. A cada coleta, quantidade exata de meio foi repostada à cuba de dissolução. Os experimentos foram realizados em triplicata com quantidade de amostra contendo o equivalente a 150 mg de fármaco colocados em cápsulas. Os perfis de dissolução foram analisados usando eficiência de dissolução em 30 minutos ( $DE_{30}$ ) (85). Os resultados foram analisados através de ANOVA com pós-teste de Tukey utilizando programa estatístico IBM SPSS Statistics 22 com nível de significância de 0,05. Os dados foram avaliados quanto a normalidade, sendo verificado comportamento paramétrico.

#### 4.2.6.2 Dissolução dos Sistemas com ITZ

Os perfis de dissolução foram realizados em dissolutor Ethik modelo 299 (Brasil) usando 900 mL de meio HCl 0,1M, banho de 37 °C, aparato 2 (pá) e rotação de 75 rpm (49). Amostras de 5 mL foram coletadas nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min, filtradas em membrana de 0,45 µm (PES Millipore, China). Após filtração as amostras foram diluídas em proporção de 1:5 utilizando meio HCl 0,1M (86) e o ITZ foi quantificado utilizando método previamente descrito. A cada coleta, quantidade exata de meio foi repostada a cuba de dissolução. Os experimentos foram realizados em quadruplicata utilizando amostra contendo o equivalente a 100 mg de fármaco em pó, despejados diretamente na cuba de dissolução sob agitação. Os perfis de dissolução foram analisados usando eficiência de dissolução em 30 minutos ( $DE_{30}$ ) (85). Esses resultados foram tratados através do software estatístico Design-Expert® (EUA), além de aplicação de ANOVA com pós-teste de Tukey utilizando programa estatístico IBM SPSS Statistics 22 com nível de significância de 0,05. Os dados foram avaliados quanto a normalidade, sendo verificado comportamento paramétrico.

#### 4.2.7 Difração de Raio-X do Pó (XRPD)

As análises de difração de Raio-X do pó foram realizadas utilizando difratômetro Miniflex diffractometer 600 (Rigaku, Japão) equipado com detector de alta velocidade de cintilação e monocromador de grafite ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ ). Os padrões de difração foram obtidos em ângulos entre  $-5^\circ$  e  $60^\circ$  ( $\theta - 2\theta$ ). Os testes foram realizados nos componentes individuais e nos sistemas desenvolvidos com ITZ.

#### **4.2.8 Avaliação de Mascaramento de Sabor *in vitro* em língua eletrônica (Astree e-tongue)**

O mascaramento de sabor foi avaliado aplicando sistema de língua eletrônica Astree equipado com sensores M.O.S set #2 composto por 7 sensores específicos (Alpha-mos, França). Para o ensaio das amostras em língua eletrônica, equivalente a 100 mg de ITZ de cada amostra foi disperso em 50 mL de água destilada, suavemente misturada por 30 segundos e filtrada usando fibra de vidro de 1  $\mu\text{m}$ . O tempo de aquisição de dados foi determinado em 120 s sob temperatura ambiente. Dez replicados de leitura foram obtidos e a média dos valores obtidos entre 100 e 120 s foi utilizada para construção de um mapa bidimensional - Principal Component Analysis (PCA). O desvio padrão relativo (DPR) foi calculado pela medida dos replicados das amostras para cada sensor. Baseado na repetibilidade das medidas (DPR = 0,47 a 1,51), o método foi considerado adequado para o estudo (87). As distâncias entre os extrusados e os placebos e entre os extrusados e o fármaco matéria prima foram calculadas como indicativo da capacidade de mascaramento de sabor de cada formulação.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 RESULTADOS DOS SISTEMAS COM FLU

#### 5.1.1 Caracterização Físico-Química

A Tabela 6 apresenta os parâmetros de processo de termoextrusão juntamente com o aspecto dos extrusados e teor de fármaco nos sistemas. Todas as amostras demonstraram um bom comportamento, com fluxo contínuo de extrusão e sem sinais de decomposição para nenhuma das amostras (teor > 90% p/p). Os parâmetros de temperatura utilizados foram entre 130 °C e 140 °C, próximos à temperatura de fusão do fármaco e acima da temperatura de transição vítrea dos polímeros.

Tabela 6 – Aspecto das formulações e parâmetros de processo. DP = desvio padrão

Formulação	Composição (p:p)	Temperatura (°C)	Rotação (rpm)	Aspecto	Teor (% p/p) ± DP
HPC ELF + FLU	50:50	137	50	Levemente amarelado e translúcido	94,6 ±0,8
HPC EF + FLU	50:50	137	50	Levemente amarelado e translúcido	91,2 ±0,7
PVP/VA + FLU	50:50	130	100	Translúcido e vítreo	101,6 ±0,6
HPC ELF + FLU	75:25	137	50	Levemente amarelado e translúcido	103,1 ±0,1
HPC ELF + βCD + FLU	50:25:25	140	50	Branco fosco	104,7 ±0,6
HPC ELF + HPβCD + FLU	50:25:25	140	50	Branco fosco	103,4 ±0,2

As amostras dos sistemas binários apresentaram aspecto translúcido, sugerindo uma completa imersão do fármaco na matriz polimérica. No caso dos

sistemas com HPC, os extrusados apresentaram aspecto levemente amarelado característico do polímero (Tabela 6). As formulações ternárias contendo ciclodextrinas apresentaram aspecto opaco, indicando uma fase imiscível nos extrusados, provavelmente devido a ciclodextrinas parcialmente não complexada e no estado sólido (29). Além disso, não foi possível alcançar as altas temperaturas de fusão das ciclodextrinas para essas formulações, uma vez que temperaturas acima de 140 °C provocavam a degradação das amostras.

As fotomicrografias das misturas físicas e dos extrusados após processamento estão apresentadas nas Figuras 11 e 12. Enquanto nas misturas físicas é possível identificar cada componente da formulação individualmente – fármaco cristalino e excipientes amorfos – notáveis mudanças foram observadas após o processamento com termoextrusão, levando a obtenção de produtos homogêneos. A microscopia óptica permitiu diferenciar o aspecto translúcido apresentado pelos extrusados de FLU com HPC e o aspecto vítreo dos sistemas com PVP/VA, sugerindo em ambos, a dispersão do fármaco no polímero em um nível molecular (88). As formulações contendo ciclodextrinas exibiram um aspecto fosco que também pode ser identificado na micrografia óptica (Figura 11). Através das fotomicrografias obtidas por MEV foi possível identificar um aspecto denso e sem a presença de poros para os granulados obtidos por termoextrusão em todas as amostras, apontando para boas características de fluxo do pó (Figura 12).

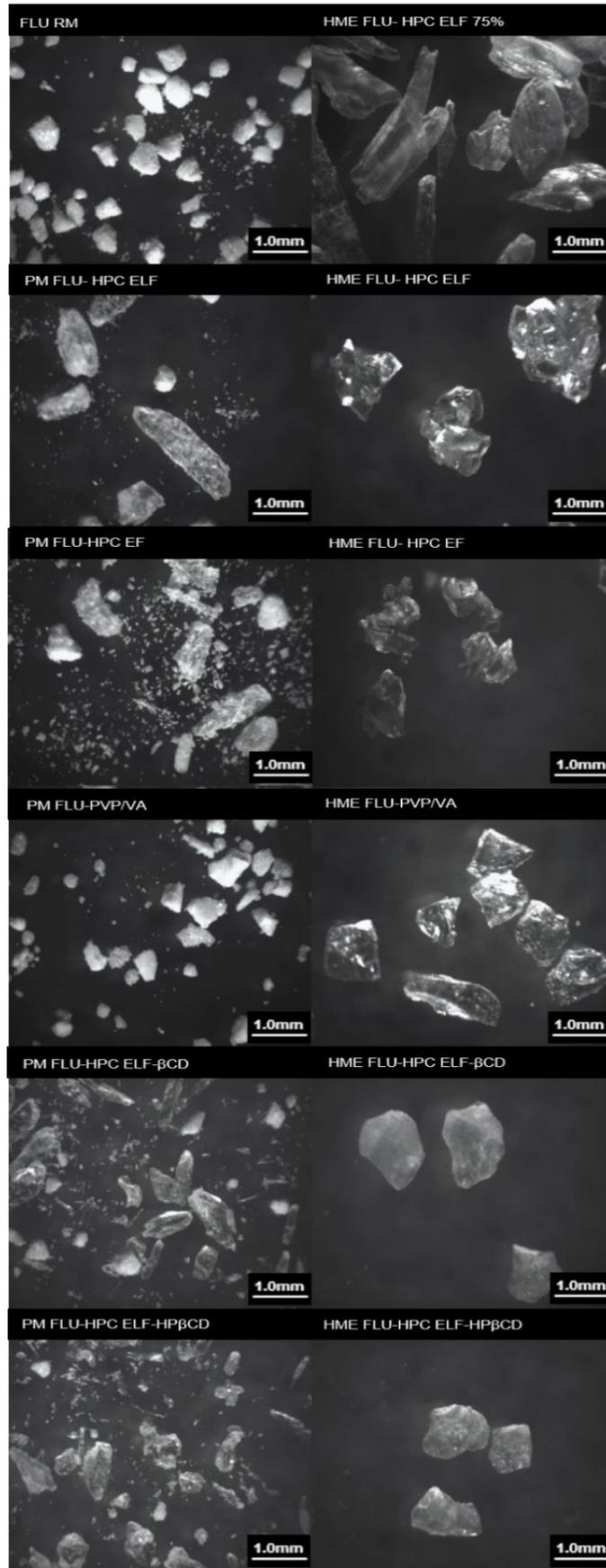


Figura 11 – Microscopia optica do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) e sistemas extrusados (HME)

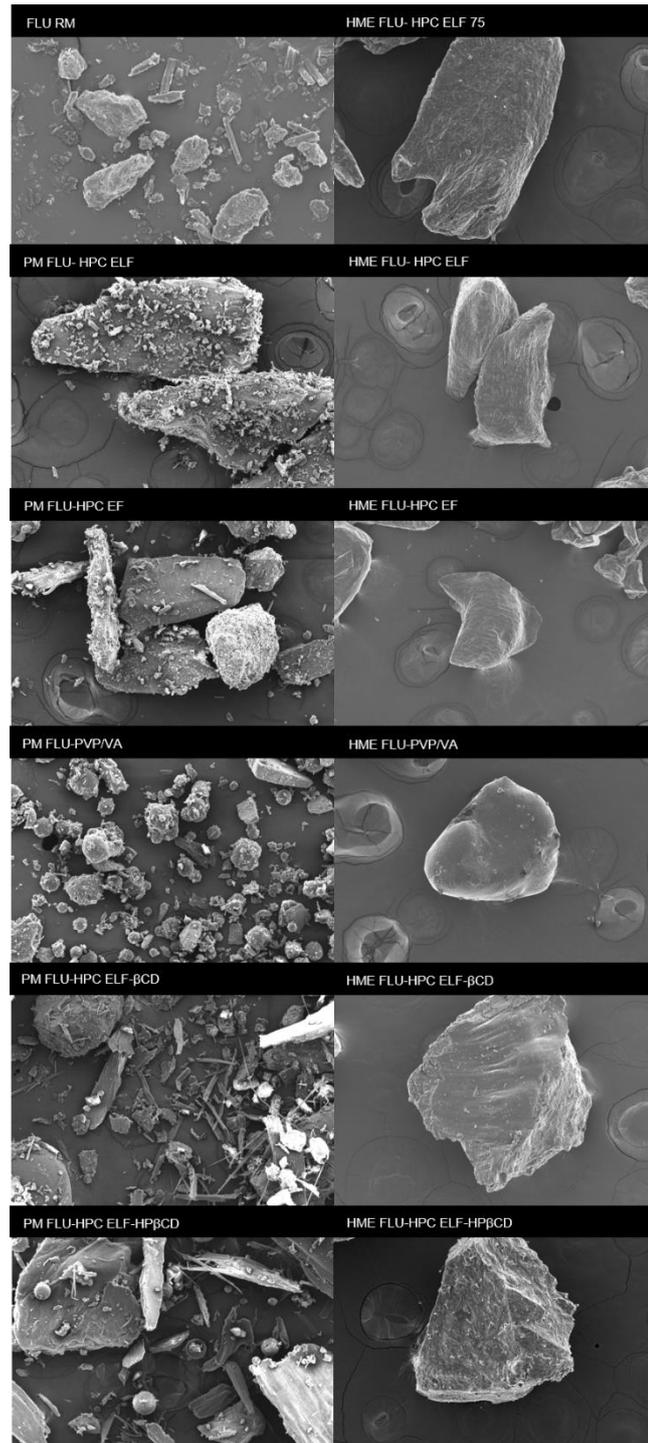


Figura 12 – MEV do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) e sistemas extrusados (HME) (x100)

A fusão do fármaco ocorreu a 142 °C de acordo com os resultados de DSC, representado por um evento endotérmico acentuado (Figura 13). Nas misturas físicas de FLU com os excipientes, esse evento permaneceu presente com um

pequeno deslocamento para temperaturas menores (Figura 13a) o que pode estar relacionado a interações intermoleculares *in situ* ocorridas entre os componentes durante o aquecimento das amostras, comuns e análises de DSC (89,90). Por sua vez, os sistemas com HPC demonstraram uma acentuado deslocamento do pico de fusão do fármaco para temperaturas inferiores juntamente a uma marcante diminuição de sua entalpia. O grau de cristalinidade foi reduzido para 29.9 e 41,9 % para os sistemas com HPC EF e HPC ELF, respectivamente, baseado nos dados de DSC. Esses resultados indicaram uma importante porção do fármaco disperso no HPC na forma amorfa. No caso dos sistemas ternários contendo ciclodextrinas e polímero HPC, a fração cristalina de fármaco desapareceu completamente, o que pode indicar a formação de complexos de inclusão de FLU com  $\beta$ CD (80).

Nos sistemas com PVP/VA o evento endotérmico de fusão desapareceu completamente, sugerindo a formação de solução sólida e confirmando o estado amorfo do FLU (Figura 13b). Esse perfil térmico indica um alto nível de interação entre o fármaco e a matriz polimérica com possíveis consequências no perfil de dissolução (88).

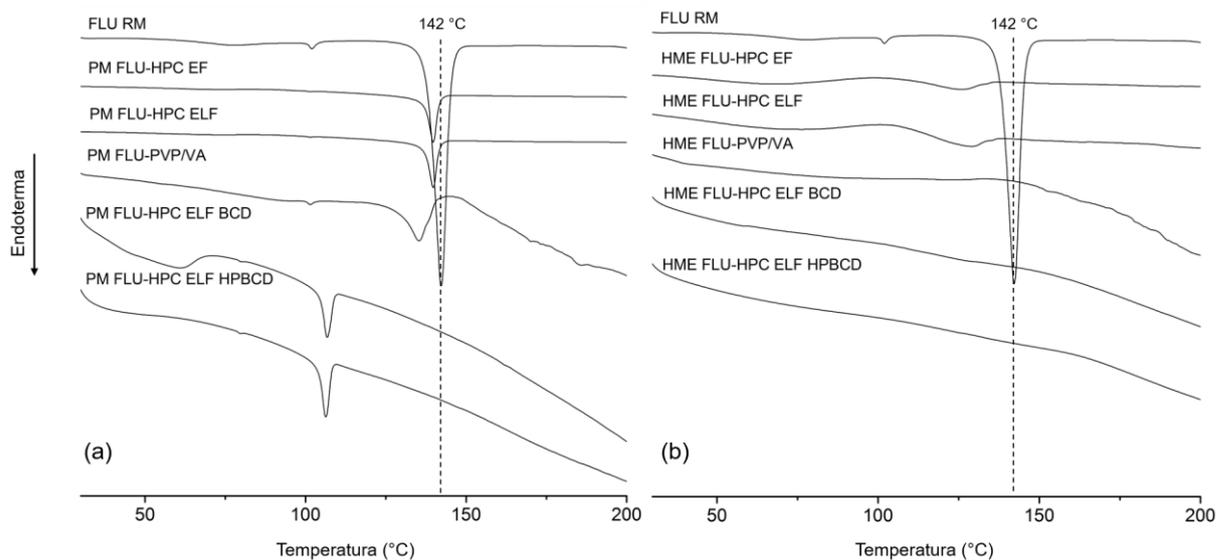


Figura 13 - Análise de DSC do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) (a) e sistemas extrusados (HME) (b)

As análises de FTIR foram realizadas com o objetivo de verificar possíveis interações e/ou incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes após o processamento por termoextrusão (Figura 14). Os estiramentos característicos C-N (formação axial) e C-F do FLU foram destacados no espectro do fármaco em  $1270\text{ cm}^{-1}$  e  $1135\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Esses picos foram igualmente detectados nos espectros das misturas físicas e dos extrusados, com mínimos deslocamentos.

Os espectros obtidos a partir dos polímeros HPC EF e ELF foram muito similares, uma vez que se tratam, ambos, de hidroxipropilcelulose, diferindo apenas no peso molecular. Para os sistemas extrusados com HPC EF, HPC ELF, HPC ELF com  $\beta$ CD e suas misturas físicas, os estiramentos C-O-C (pertencente ao HPC e as CDs) foram demarcados em  $1116\text{ cm}^{-1}$ . Para os sistemas com HPC ELF contendo HP $\beta$ CD e sua mistura física esse pico apareceu em  $1114\text{ cm}^{-1}$ . O espectro das amostras com PVP/VA mostraram o estiramento N-H, pertencente ao grupamento lactama, em  $1652\text{ cm}^{-1}$  e C=O em  $1670\text{ cm}^{-1}$ . O estiramento C=O do grupamento éster do PVP/VA foi demarcado em duas regiões:  $1733\text{ cm}^{-1}$  e  $1241\text{ cm}^{-1}$ . Mínimo deslocamento no estiramento C=O da lactama e éster ocorreu nos espectros das misturas físicas e as amostras de suas respectivas formulações.

Um alto valor de coeficiente de correlação (CC) foi obtido através da comparação entre os espectros das misturas físicas e suas respectivas formulações (acima de 0,9 para todas as amostras) (84). Nenhuma mudança importante ocorreu nos resultados de FTIR após o processamento por termoextrusão, com a manutenção dos picos existentes relacionados aos grupamentos funcionais dos componentes das formulações e sem o aparecimento de novos picos nos espectros de todas as amostras. A partir dos resultados obtidos, é possível inferir que, após o processo de termoextrusão nas condições de processo utilizadas, os sistemas preservaram a estabilidade química dos seus componentes, para todas as amostras estudadas.

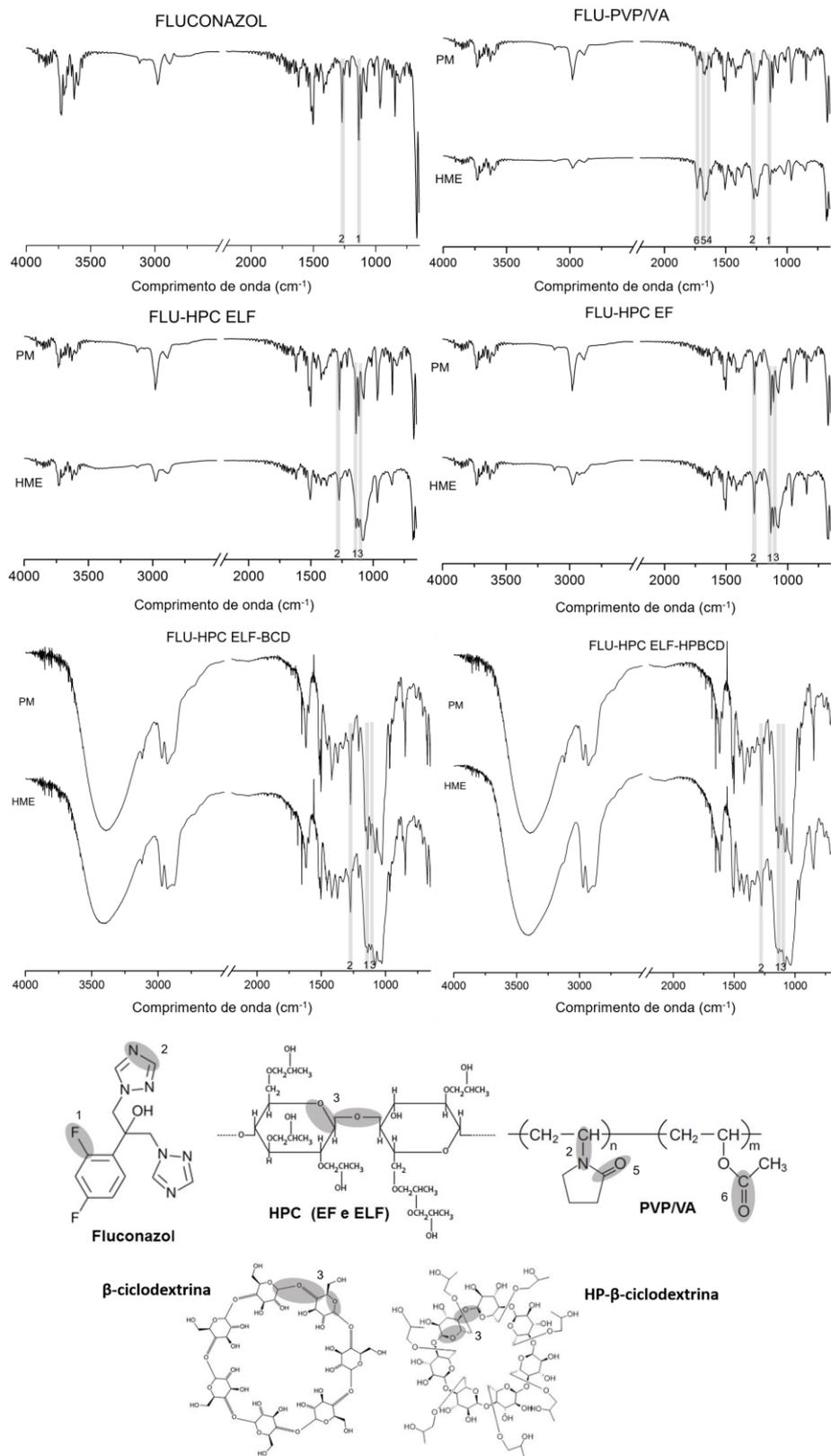


Figura 14 - Espectros de FTIR obtidos do FLU matéria prima (FLU RM), misturas físicas (PM) em sistemas extrudados (HME)

### 5.1.2 Dissolução

Os perfis de dissolução do FLU e dos sistemas binários com polímeros estão exibidos na Figura 15. Todos os sistemas binários foram capazes de sustentar a liberação do fármaco quando comparados ao FLU matéria prima ( $p = 0,000$ ). Os extrusados preparados com PVP/VA e HPC ELF exibiram uma dissolução intermediária ( $DE_{30}$  45,4 e 30,5, respectivamente), enquanto que o extrusado obtido com HPC EF demonstrou uma redução mais significativa no perfil de dissolução ( $DE_{30}$  13,4) quando comparado com o FLU matéria prima e com os outros sistemas ( $p > 0,05$ ). Entre os sistemas produzidos com PVP/VA e HPC ELF, o último foi mais eficiente em sustentar a liberação do fármaco ( $p = 0,004$ ).

Para os sistemas com HPC, a liberação do fármaco parece ser dependente do peso molecular do polímero, o que também tem relação com a viscosidade do sistema. A maior viscosidade conferida pelo HPC EF leva a uma maior dificuldade para a entrada de água no sistema contendo esse polímero e conseqüentemente uma difusão mais lenta do fármaco da matriz para o meio de dissolução. Em outras palavras, o HPC EF produz uma camada de gel mais consistente nos tempos iniciais da dissolução, o que controla a entrada de água, sustentando a liberação do fármaco por um tempo mais prolongado (8,91). O mesmo comportamento está descrito na literatura para sistemas de HPC com outros fármacos (61) e outros sistemas com outros polímeros similares (92).

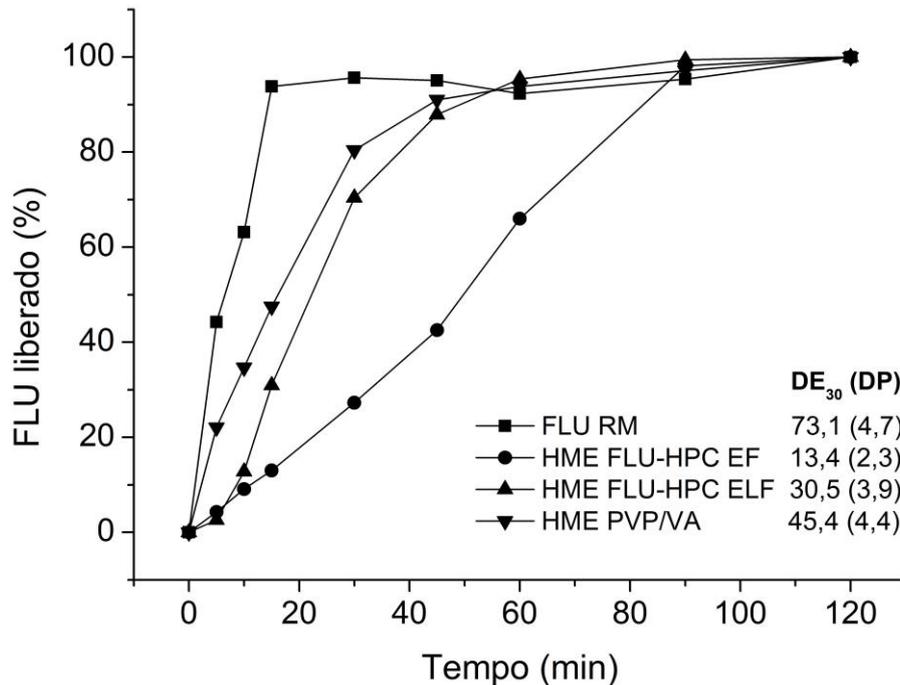


Figura 15 – Perfil de dissolução do FLU matéria prima (RM) e os sistemas binários extrusados, juntamente aos respectivos valores de eficiência de dissolução em 30 minutos ( $DE_{30}$ ) e o desvio padrão em parênteses (DP)

Ciclodextrinas são particularmente interessantes no desenvolvimento de formulações de FLU, uma vez que esse polissacarídeo tem um efeito aditivo com fármacos azólicos, atuando por mecanismos complementares de ação (93). Além disso, a formação de complexos de inclusão podem melhorar a palatabilidade de formulações (76,94) devido a sua encapsulação dentro da cavidade hidrofóbica das ciclodextrinas (95). De acordo com a literatura, o tamanho da cavidade presente nas  $\beta$ DCs é o mais adequado para encapsulação do FLU (96). Nesse sentido,  $\beta$ DC e HP $\beta$ DC foram selecionadas para serem aplicadas nesse estudo. As CDs foram introduzidas nos sistemas contendo HPC ELF, uma vez que os resultados de análise térmica demonstraram uma porção de fármaco na forma cristalina que poderia interagir com a ciclodextrinas para a formação de complexo de inclusão e, além disso, comparado ao HPC EF, o sistema com HPC ELF apresentou menor viscosidade o que pode favorecer o equilíbrio de complexação.

A adição das ciclodextrinas nos sistemas poliméricos causou mudanças significativas no perfil de dissolução do fármaco (Figura 16). Além disso, os resultados de DSC desses sistemas ternários demonstraram ausência de fármaco

cristalino o que, juntamente com os resultados de dissolução, sugerem a formação de complexo de inclusão. Dessa forma, a obtenção desses sistemas revelam um interessante potencial da termoextrusão para a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas, o que tem sido recentemente explorado na literatura (50). Entre as duas CDs estudadas, não foi verificada diferença estatística significativa nos resultados de  $DE_{30}$  ( $p = 0,95$ ).

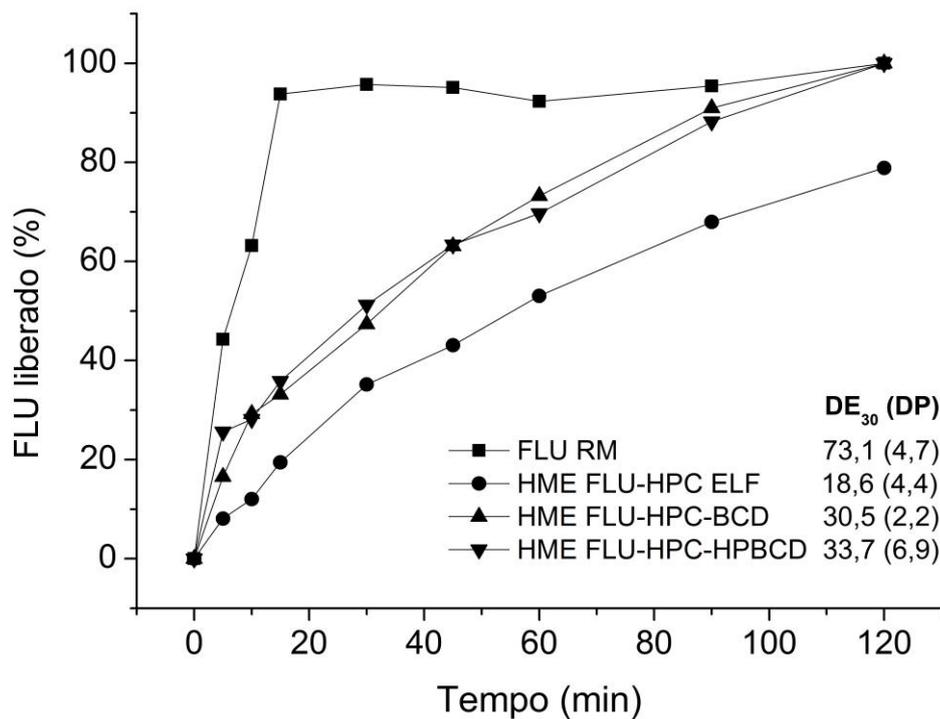


Figura 16 – Perfil de dissolução do FLU matéria prima (FLU RM) e sistemas ternários contendo ciclodextrinas, juntamente aos respectivos valores de eficiência de dissolução em 30 minutos ( $DE_{30}$ ) e o desvio padrão em parênteses (DP)

## 5.2 RESULTADOS DOS SISTEMAS COM ITZ

### 5.2.1 Caracterização Físico-Química

A temperatura de processo utilizada para obtenção dos extrusados foi 170 °C, acima da temperatura de fusão do fármaco (165 a 169 °C) e da temperatura de transição vítrea dos polímeros (HPC = -4 °C, PVP/VA = 110 °C e Soluplus = 70°C). Todas as amostras demonstraram comportamento de extrusão apropriado, com fluxo contínuo e boa uniformidade (teor > 90%) ( $0,1\% \leq DP \leq 1,9\%$ ) (Tabela 7).

Tabela 7 – Aspecto e teor das formulações. DP = desvio padrão

Formulação	Aspecto	Teor (% p/p ± DP)
FA	Levemente amarelado e translúcido	103,0 ±1,9
FB	Opaco	90,3 ±0,4
FC	Levemente amarelado e muito translúcido	103,5 ±0,4
FD	Levemente opaco	100,9 ±0,5
FE	Levemente opaco	104,6 ±0,4
FF	Levemente amarelado e translúcido	93,1 ±0,3
FG	Levemente amarelado e translúcido	99,0 ±0,1

Os sistemas contendo HPC ELF mostraram aspecto translúcido assim que saíram do equipamento, entretanto, tornaram-se opacos segundos depois, quando expostos a temperatura ambiente, sugerindo possível recristalização do fármaco, exceto os sistemas quaternários (FG) que possui uma menor proporção de HPC ELF (25% p/p) o qual preservou o aspecto translúcido. Todas as outras amostras exibiram aspecto translúcido, demonstrando elevado grau de imersão do fármaco na matriz polimérica (Tabela 7).

A Figura 17 e 18 apresentam o aspecto microscópico das misturas físicas e dos sistemas extrusados. Nas misturas físicas, é possível identificar cada componente da formulação individualmente (fármaco cristalino e polímeros amorfos), enquanto nos sistemas extrusados apenas uma fase é detectada. O processo de termoextrusão levou a produção de sistemas homogêneos com considerável

mudança no aspecto das amostras, sugerindo que o fármaco está imerso na matriz polimérica em um elevado grau de dispersão. É possível identificar o aspecto opaco apresentado pelos sistemas binários com HPC ELF, especialmente para a formulação FB com 75% p/p desse polímero, contrastando com o aspecto translúcido dos outros sistemas extrusados (Figura 17). Todos os extrusados apresentaram aspecto bastante denso e sem a presença de poros, o que pode favorecer suas características de fluxo (Figura 18).

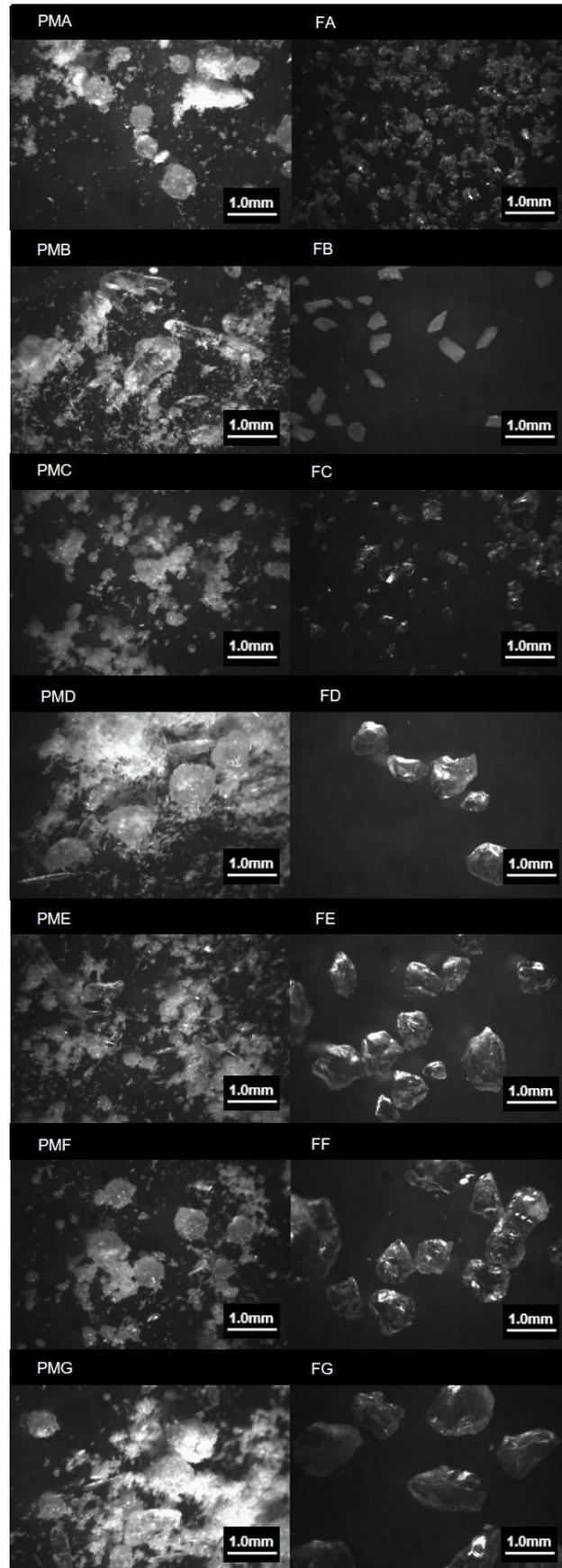


Figura 17 - Microscopia optica das misturas físicas (PM) e sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG)

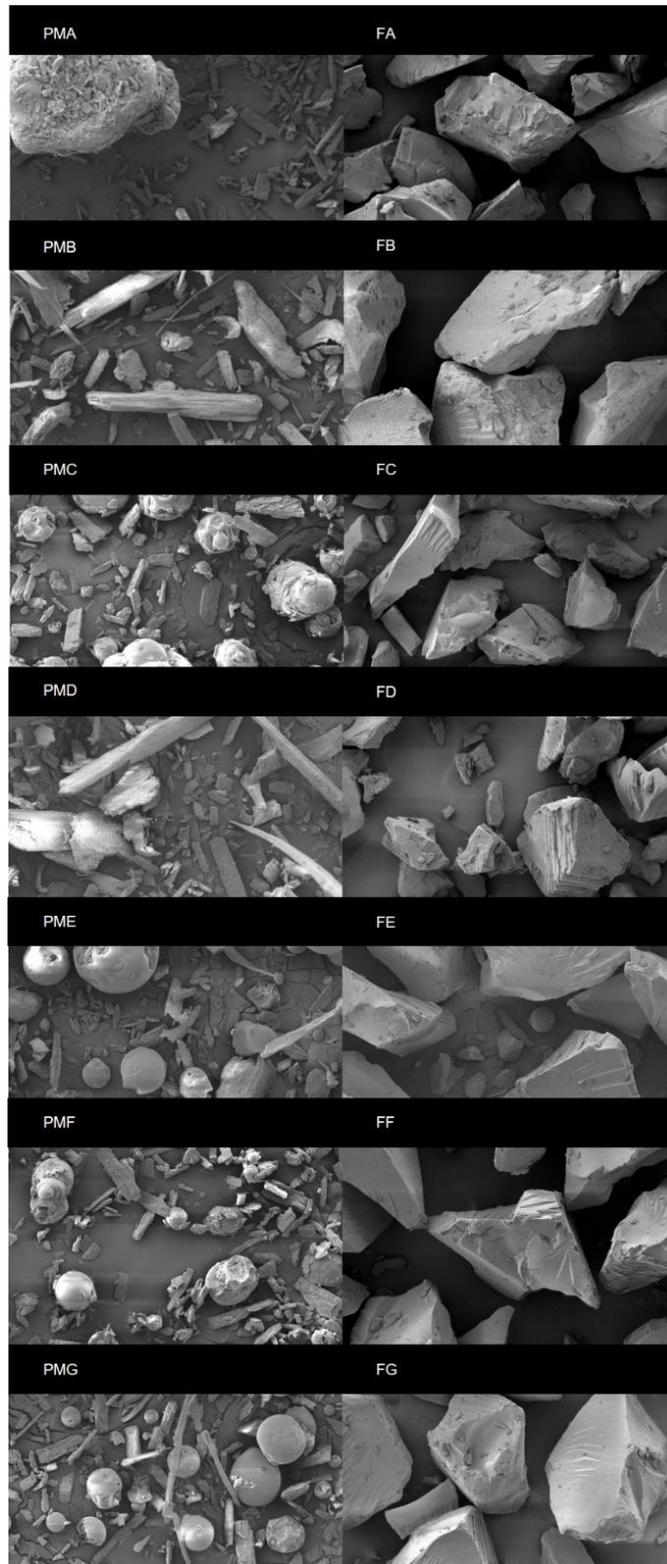


Figura 18 - MEV das misturas físicas (PM) e dos sistemas extrusados ( FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG) (x300)

A matéria prima de ITZ e todas as suas misturas físicas com os polímeros selecionados demonstraram pico endotérmico em 168 °C correspondente a fusão do fármaco (Figura 19). Para a maioria dos sistemas extrusados, esse pico desapareceu completamente, o que indica o desaparecimento da forma original cristalina do ITZ. Entretanto, nos sistemas binários e ternários com HPC ELF (FB e FD), esse evento de fusão ainda permaneceu detectável, apresentando mínimo deslocamento para temperaturas menores e marcante redução da entalpia – 35,6% e 8,0% de grau de cristalinidade, respectivamente – (Figura 19) (80). Os perfis térmicos observados nas amostras das formulações FB e FD suportam os resultados de morfologia e aspecto, indicando a presença de material cristalino nas amostras.

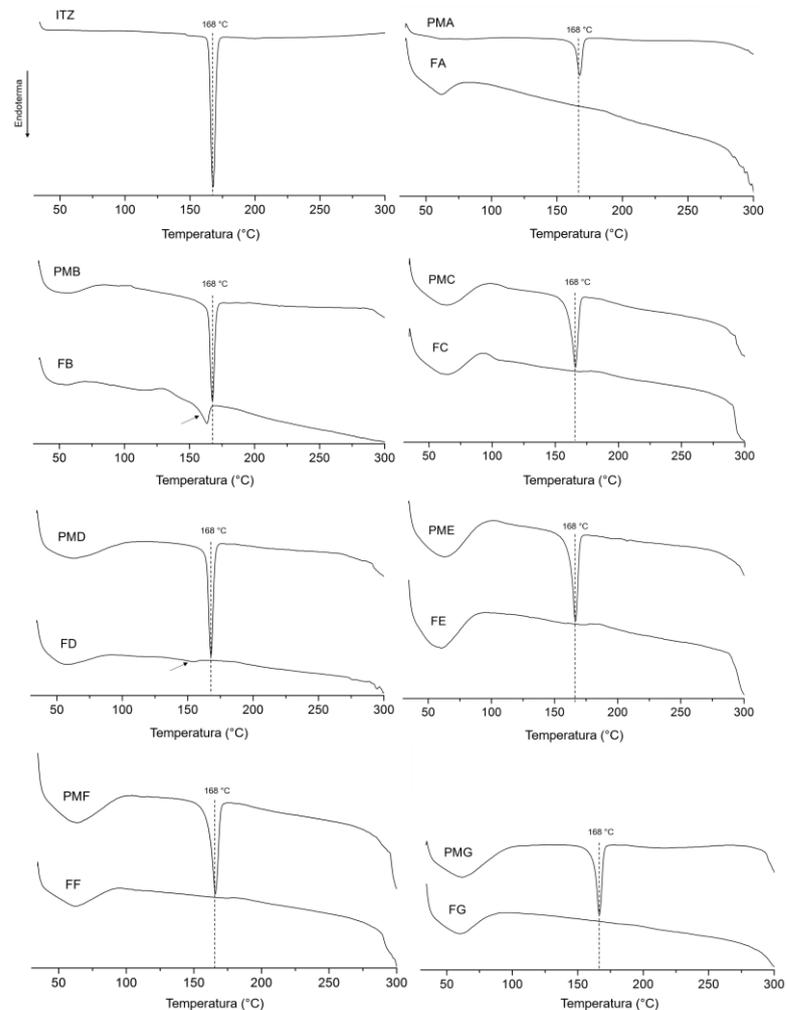


Figura 19 - DSC do ITZ matéria prima, suas misturas físicas (PMA, PMB, PMC, PMD, PME, PMF e PMG) e sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG)

Os difratogramas do ITZ matéria prima, polímeros e formulações estão mostrados na Figura 20. O fármaco ITZ demonstrou típico perfil cristalino, enquanto os polímeros demonstraram comportamento completamente amorfo. Todas as formulações desenvolvidas exibiram um perfil de Raio-X completamente amorfo, inclusive as formulações FB e FD, que indicaram, nos resultados de DSC, porção de fármaco na forma cristalina. Esses resultados, juntamente com as outras análises de caracterização, sugerem que o fármaco foi solubilizado nos polímeros em um nível molecular, levando a formação de soluções sólidas (97).

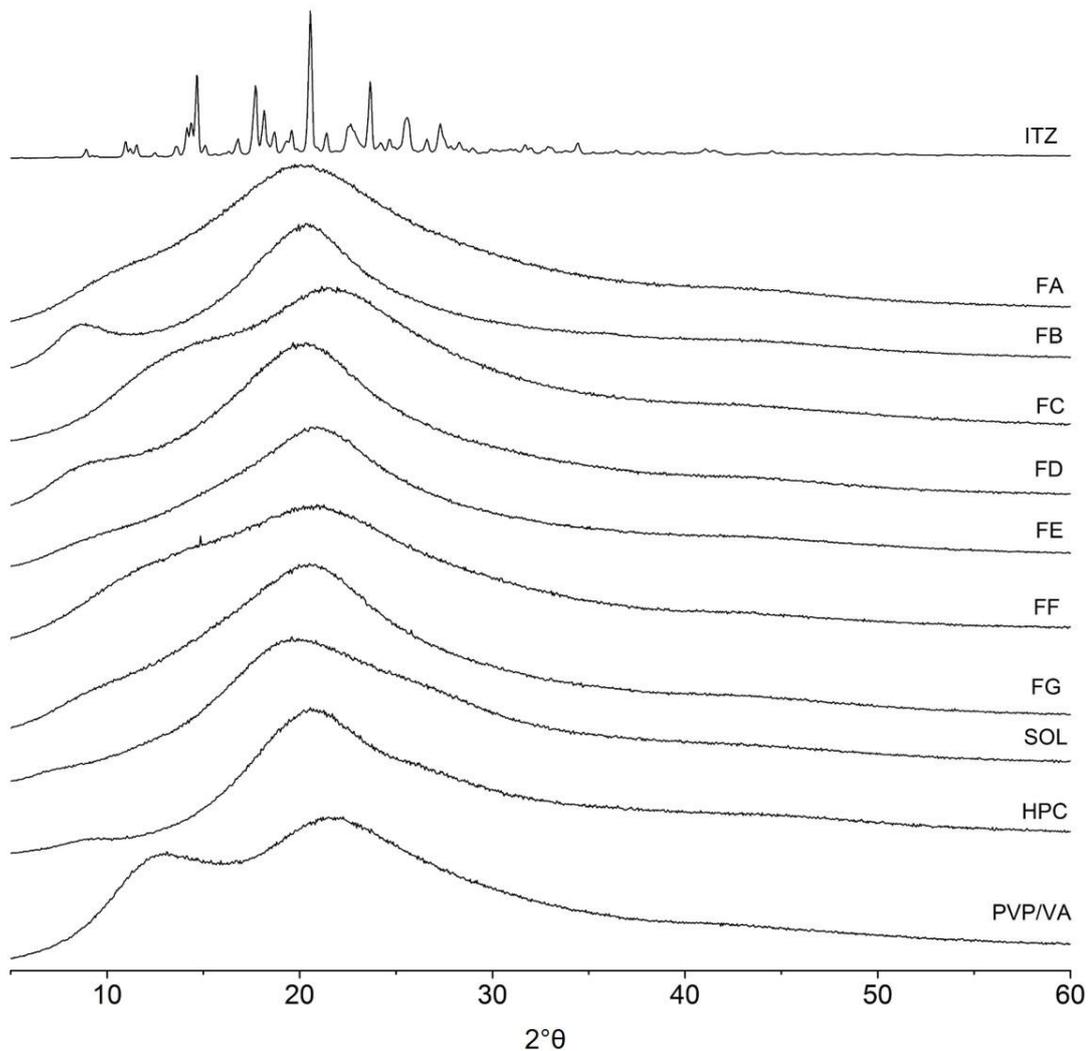


Figura 20 – Difratogramas do ITZ, polímeros (SOL, HPC e PVP/VA) e sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG)

Os espectros do fármaco, misturas físicas e produtos extrusados estão apresentados na Figura 21 e foram avaliados com o objetivo de verificar possíveis interações e/ou incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes.

Estiramentos característicos C-N (grupamento amina), C-Cl (haletos de cloro), C-O-C (grupamento éter) e C=O (grupamento amida) foram destacados no espectro do fármaco em  $1226\text{ cm}^{-1}$ ,  $736\text{ cm}^{-1}$ ,  $1203\text{ cm}^{-1}$  e  $1697\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente. Os picos pertencentes aos estiramentos dos grupamentos C-N (grupamento amina), C-Cl (haletos de cloro) e C=O (grupamento amida) também apareceram, com mínimo deslocamento, nos espectros das misturas físicas e dos sistemas extrusado de todas as amostras. Por outro lado, o pico pertencente ao estiramento do grupamento C-O-C (grupamento éter -  $1203\text{ cm}^{-1}$ ) foi fracamente detectado nas misturas físicas das amostras das formulações FC, FE e FF, desaparecendo completamente nas amostras dos respectivos sistemas extrusados. Essas formulações tem em comum a presença do polímero PVP/VA em sua composição, que já foi reportado na literatura como sendo capaz de formar interações de hidrogênio com outros fármaco em soluções sólidas produzidas por termoextrusão (57). Essas interações podem favorecer a miscibilidade do fármaco na matriz polimérica, melhorando o aspecto translúcido das formulações, o que foi de fato observado nas amostras do sistema binário com PVP/VA (FC). Nenhuma mudança relacionada aos grupamentos químicos dos polímeros foi observada, conforme pode ser verificado na Figura 21.

Os valores de coeficiente de correlação (CC) entre os espectros das mistura físicas e dos sistemas extrusados foram calculados para comparar as amostras antes e após o processamento por termoextrusão e, exceto para FB, todos os resultados obtido foram superiores a 0,85, indicando que nenhuma interação destrutiva foi formada (84). Para a FB, o valor de CC calculado foi de 0,70, entretanto, a despeito do valor mais baixo observado para essa amostra, os espectros dessa formulação preservaram os picos de todos os grupamentos funcionais do fármaco e do polímero, o que demonstra sua estabilidade químicas e sugere um interação fármaco-polímero.

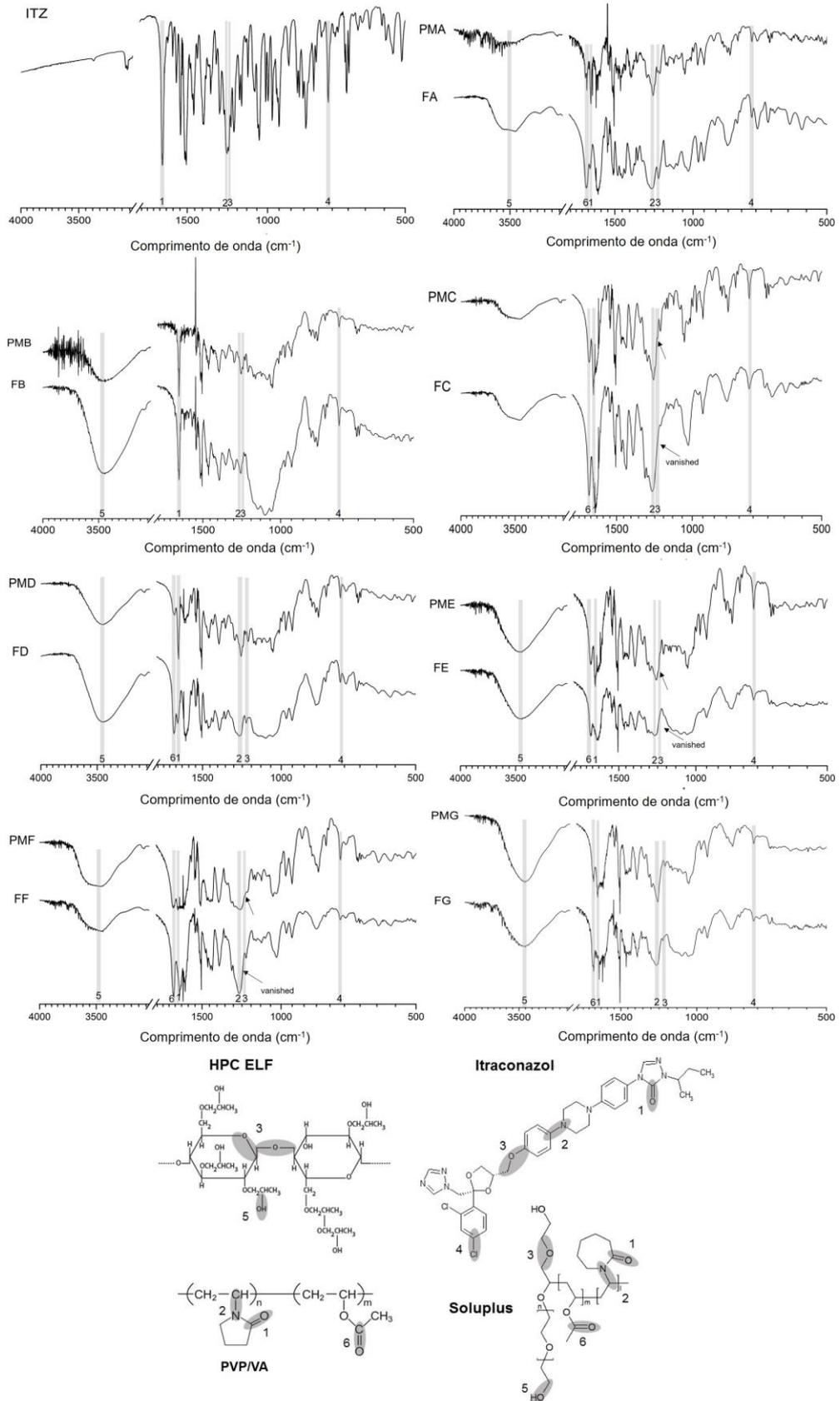


Figura 21 – FTIR do ITZ, sistemas extrusados (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG) e suas misturas físicas (PMA, PMB, PMC, PMD, PME, PMF e PMG)

### 5.2.2 Dissolução e Desenho Experimental

O processo de termoextrusão foi capaz de melhorar substancialmente a dissolução do ITZ nos sistemas desenvolvidos quando comparados com a matéria prima pura. No tempo de 30 minutos, pelo menos 80% de fármaco foi dissolvido das formulações contra apenas 5% para o ITZ matéria prima (Figura 22). As formulações FG e FF apresentaram destacada performance, distinguindo-se das demais com  $DE_{30}$  próxima de 90%, enquanto a formulação FA apresentou o perfil de dissolução mais lento com  $DE_{30}$  de 59%, entretanto, ainda muito superior à dissolução apresentada pelo ITZ matéria prima ( $DE_{30} = 1,3\%$ ). Não foram identificadas diferenças significativas entre os resultados de dissolução das amostras das formulações FB, FC, FD e FF.

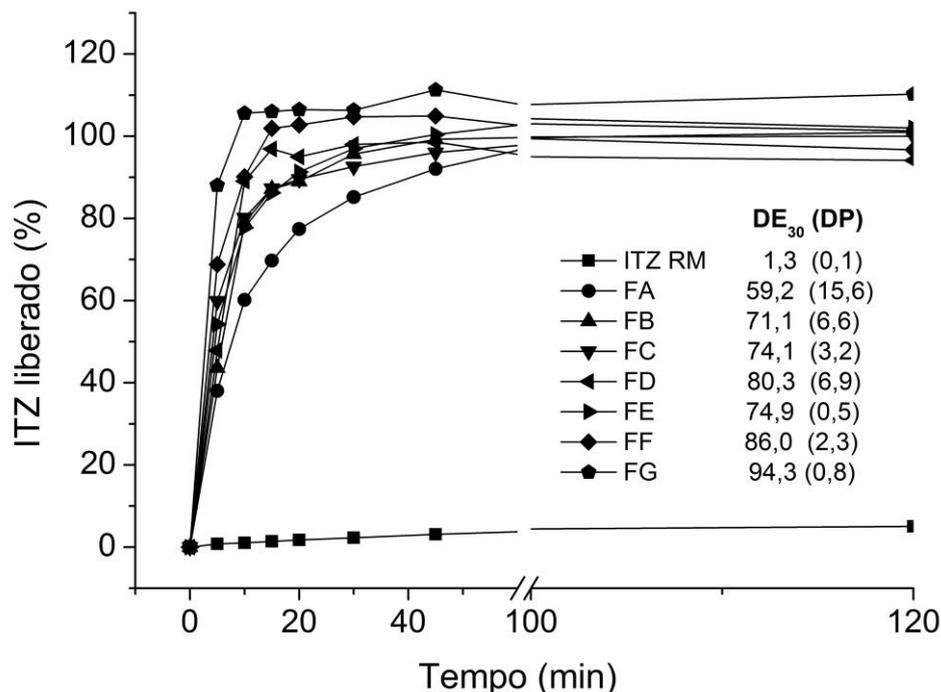


Figura 22 – Dissolução do ITZ matéria prima comparado com as formulações produzidas por termoextrusão (FA, FB, FC, FD, FE, FF e FG), juntamente aos respectivos valores de eficiência de dissolução em 30 minutos ( $DE_{30}$ ) e o desvio padrão em parênteses (DP). Diferenças significativas de  $DE_{30}$  entre as amostras foram destacadas.

Através do desenho experimental de mistura realizado foi possível prever uma equação para  $DE_{30}$  de ITZ usando uma abordagem matemática do tipo cúbico especial (Tabela 8). O modelo foi validado através de ANOVA, coeficiente de correlação múltipla e ausência de falta de ajuste. De acordo com a equação obtida, o sinal positivo dos termos se refere a um aumento na  $DE_{30}$  e a magnitude do termo indica a contribuição de cada componente da mistura na resposta.

Tabela 8 – Parâmetros estatísticos do desenho de mistura, incluindo a equação preditiva para o modelo baseado nas respostas de  $DE_{30}$  das formulações

<b>Modelo adequado</b>	Especial cúbico						
<b>Equação preditiva</b>	= 56.31·SOL + 75.70·PVP/VA + 73.13·HPC + 82.4·SOL·PVP/VA + 57.2·SOL·HPC + 3.74·PVP/VA·HPC + 269.17·SOL·PVP/VA·HPC						
<b>Valor de p</b>	SOL	PVP/VA	HPC	SOL.PVP/VA	SOL.HPC	PVP/VA.HPC	SOL.PVP/VA.HPC
	0.0764	0.0764	0.0764	0.0002	0.0074	0.8151	0.0182
<b>R<sup>2</sup></b>	0.8422						
<b>F</b>	8.9						
<b>Falta de ajuste</b>	0						

O modelo ajustado demonstrou uma contribuição positiva para todos os polímeros e uma interação significativa entre os mesmos (Tabela 8). Individualmente, os polímeros PVP/VA e HPC destacaram-se no aumento da dissolução, demonstrando maiores coeficientes que o SOL. Entretanto, interações relevantes entre SOL e cada um dos outros dois polímeros com capacidade de potencializar a dissolução do fármaco foram observadas. Além disso, uma forte interação entre os três polímeros estudados, aumentando a dissolução do ITZ, foi destacada, conforme pode ser observado através do alto coeficiente desse fator. Esse resultado demonstra uma interação tripla com importante contribuição sinérgica dos polímeros na dissolução do fármaco.

Uma superfície de resposta foi desenhada a partir do modelo de mistura abordado, conforme demonstrado na Figura 23. As áreas mais escuras representam as composições de formulações que forneceram melhores respostas de  $DE_{30}$ . As áreas mais escuras do gráfico ocorreram no centro do triângulo, onde há uma distribuição mais equivalente dos três polímeros. Além disso, bons resultados

também foram observados próximos aos vértices das formulações FB e FC, correspondentes as composições binárias com HPC e PVP/VA, respectivamente, demonstrando que esses materiais contribuem individualmente de forma significativa na dissolução do fármaco.

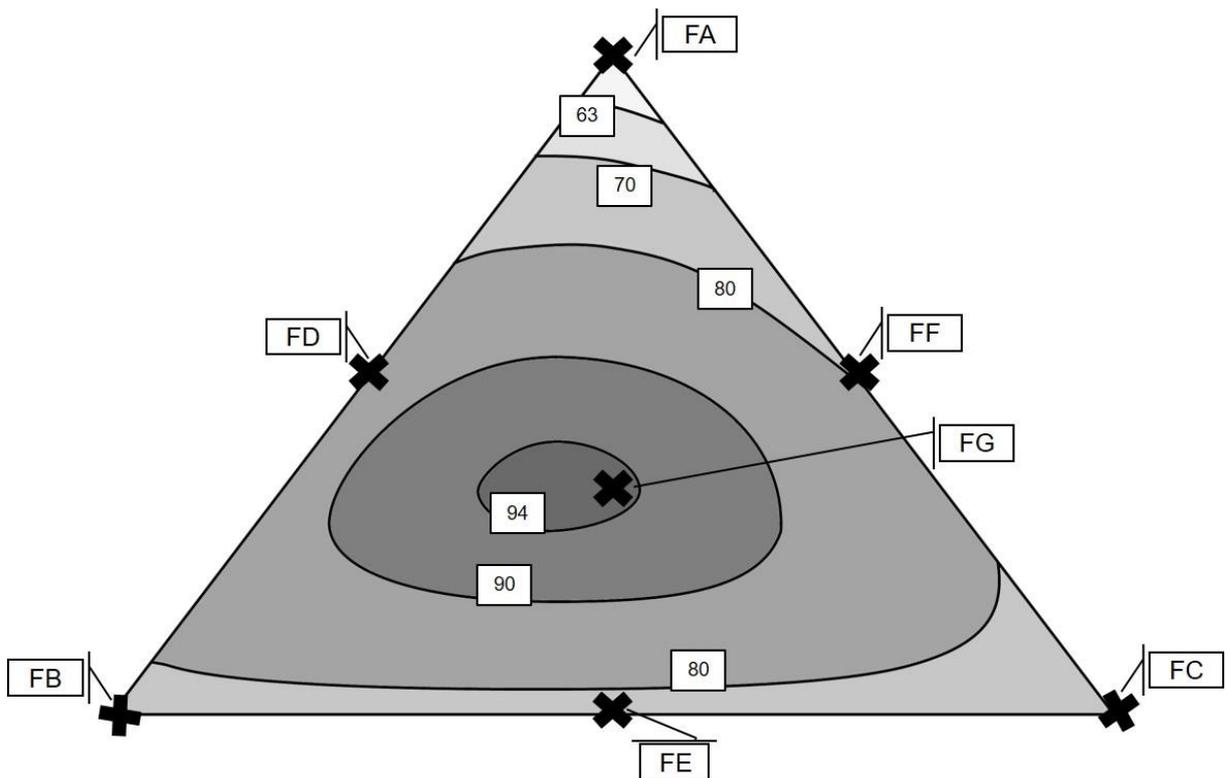


Figura 23 – Digrama de contorno de  $DE_{30}$  com pontos experimentais e áreas mais escuras mostrando regiões em que as formulações tem melhor resposta

### 5.2.3 Mascaramento de Sabor (Astree e-tongue)

Os sensores da língua eletrônica imitam as papilas gustativas da língua humana através da iniciação de mudanças no potencial elétrico que pode ser comparado a ação fisiológica (13). Esse tipo de ensaio *in vitro* é 100x mais sensível que a língua humana para avaliação de sabor amargo e representa uma alta correlação com ensaios sensoriais humanos (12,98).

Os resultados obtidos através dos ensaios com Astree e-tongue mostram a diferença de sabor entre as amostras baseando-se na distância (distância

Euclidiana) da resposta obtida entre o fármaco e as formulações e entre as formulações e seus respectivos placebos.

Conforme os resultados representados na Figura 24, o equipamento utilizado (Astree e-tongue) foi capaz de diferenciar o sabor entre as amostras e os extrusados e do fármaco sem processamento. Adicionalmente, diferenças entre as formulações foram observadas, corroborando com os resultados de caracterização físico-químicas e perfil de dissolução encontrados. Baseando-se no gráfico PCA (Figura 24a) é possível afirmar que nenhuma formulação foi capaz de mascarar completamente o sabor do fármaco, uma vez que não houve sobreposição das respostas obtidas para os placebos com nenhuma formulação correspondente. Entretanto, as formulações FA e FB apresentaram respostas significativamente próximas de seus respectivos placebos.

Por outro lado, quando maior a distância da resposta produzida pela formulação em relação a resposta apresentada pelo fármaco, maior a capacidade de melhorar o sabor da amostra. Nesse sentido, conforme pode ser observado na Figura 24b, as formulações FA, FB, FC e FE demonstraram sabor consideravelmente diferente do ITZ.

A capacidade de mascaramento de sabor dos extrusados pode ser relacionado com os a dispersão do fármaco nas matrizes poliméricas e com seu comportamento de perfil de dissolução. Conforme descrito anteriormente, a amostra que apresentou perfil de dissolução mais lento (FA) demonstrou resultado mais detectável de mascaramento de sabor. Além disso, a formulação FB que apresentou, de acordo com os resultados de FTIR, alta interação com a matriz polimérica, também demonstrou notável habilidade para o mascaramento do sabor do fármaco.

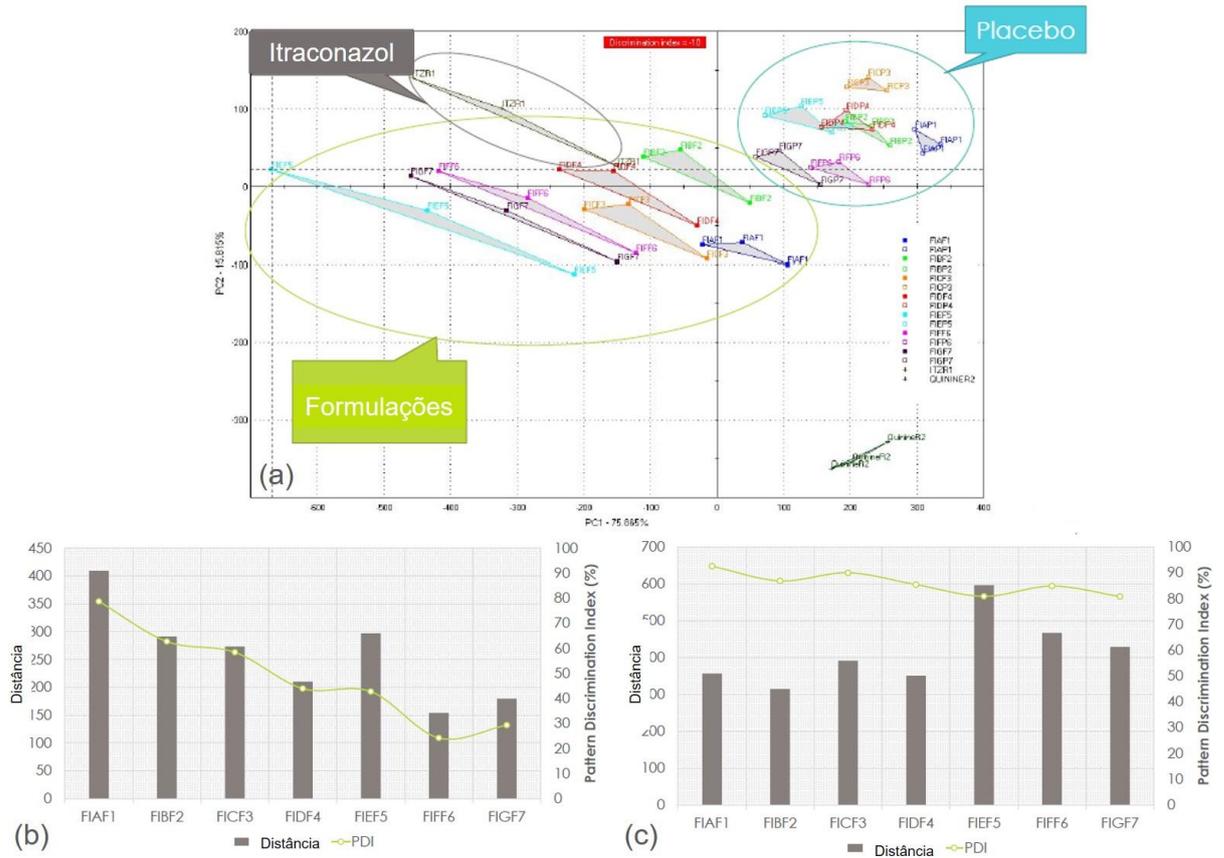


Figura 24 – Resultados de avaliação de mascaramento de sabor das formulações utilizando Astree e-tongue: (a) gráfico de PCA para resultados em língua eletrônica (b) gráfico de barra da distância entre resposta produzida pelo fármaco e formulações (c) gráfico de barra da distância entre resposta produzida pelas formulações e seu respectivo placebo

## 6. CONCLUSÕES

A termoextrusão tem sido apontada por centenas de estudos recentes como um poderoso processo de obtenção de sistemas de liberação modificada de fármacos. Contudo apesar desse potencial, ainda existem poucos produtos comercializados contendo essa tecnologia. Nesse sentido o trabalho desenvolvido teve como prioridade a obtenção de sistemas extrusados de composição simplificada e de processamento rápido (aquecimento em temperatura uniforme e processamento da amostra sem recirculação) com maior viabilidade para produção industrial.

Os dados espectrofotométricos de FTIR permitiram confirmar a preservação da estabilidade química dos sistemas após o processamento térmico e mecânico da termoextrusão. Os ensaios de caracterização por análise térmica, microscopia óptica e eletrônica e difração de Raio-X do pó demonstraram importantes mudanças físicas no fármaco após o processamento por termoextrusão, evidenciando um elevado grau de amorfização das amostras. De igual maneira, é possível sugerir a formação de complexos de inclusão de FLU com as ciclodextrinas. As caracterizações realizadas forneceram subsídios para justificar as mudanças de funcionalidade observadas nos sistemas extrusados.

Os sistemas matriciais desenvolvidos foram capazes de modular a liberação de ambos os antifúngicos utilizados como modelo nesse estudo. Para o FLU foi possível desenvolver sistemas capazes de retardar a sua liberação, abrindo a possibilidade do desenvolvimento de formulações de liberação prolongada para esse fármaco. Por outro lado, os sistemas matriciais com ITZ demonstraram um incremento substancial na sua dissolução, superando sua limitada solubilidade em água e consequente baixa biodisponibilidade. Nesse quesito, composições envolvendo a associação dos três polímeros avaliados (hidroxipropilcelulose, copovidona e Soluplus) conduzem a uma otimização da resposta. A utilização do desenho experimental foi útil para identificar interações e minimizar o tempo de desenvolvimento, permitindo propor uma formulação ideal dos componentes.

No caso dos sistemas extrusados contendo ITZ, foi observada uma melhora na palatabilidade do fármaco, embora não tenha havido um mascaramento completo do sabor do fármaco. O sistema binário com Soluplus e o sistema ternário

com hidroxipropilcelulose e copovidona apresentaram-se mais distantes do sabor do fármaco, enquanto que o sistema binário contendo Soluplus apresentou-se mais próximo do seu placebo correspondente, sendo, portanto, considerado o de melhor palatabilidade.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fridgeirdottir GA, Harris R, Fischer PM, Roberts CJ. Support Tools in Formulation Development for Poorly Soluble Drugs. *J Pharm Sci*. Elsevier Ltd; 2016;105(8):2260–9.
2. Michael E. Aulton. *Delineamento de Formas Farmacêuticas*. 2a ed. São Paulo: Artimed Editora S.A.; 2005. 677 p.
3. Di L, Kerns EH, Carter GT. Drug-like property concepts in pharmaceutical design. *Curr Pharm Des*. 2009;15(19):2184–94.
4. Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu LX, Amidon GL. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Mol Pharm*. 2006;3(6):631–43.
5. Vo CL-N, Park C, Lee B-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm*. Elsevier B.V.; 2013;85(3 Pt B):799–813.
6. Bikiaris D, Papageorgiou GZ, Stergiou A, Pavlidou E, Karavas E, Kanaze F, et al. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochim Acta*. 2005;439(1-2):58–67.
7. Alves LDS, de Lyra MAM, Rolim LA, Presmich GMA, Rolim-Neto PJ. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl*. 2012;33(1):17–25.
8. Klancar U, Baumgartner S, Legen I, Smrdel P, Kampus NJ, Krajcar D, et al. Determining the Polymer Threshold Amount for Achieving Robust Drug Release from HPMC and HPC Matrix Tablets Containing a High-Dose BCS Class I Model Drug: In Vitro and In Vivo Studies. *AAPS PharmSciTech*. 2014;16(2):398–406.
9. Crowley, Michael M; Zhang F. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I Review Article. *Drug Dev Ind Pharm*. 2007;33:909–26.
10. Repka M a, Battu SK, Upadhye SB, Thumma S, Crowley MM, Zhang F, et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. *Drug Dev Ind Pharm*.

- 2007;33(10):1043–57.
11. Kolter K, Karl M, Gryczke A. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. Ludwigshafen: BASF SE Pharma Ingredients & Services; 2012. 199 p.
  12. Pimparade MB, Morott JT, Park JB, Kulkarni VI, Majumdar S, Murthy SN, et al. Development of taste masked caffeine citrate formulations utilizing hot melt extrusion technology and in vitro-in vivo evaluations. *Int J Pharm.* ; 2015;487(1-2):167–76.
  13. Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications. *Int J Pharm.* Elsevier B.V.; 2011;417(1-2):256–71.
  14. Nirmala MJ, Allanki S, Mukherjee A, Chandrasekaran N. Enhancing the solubility of fluconazole using a new essential oil based microemulsion system. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013;5(4):322–3.
  15. Ahmad A, Khan A, Khan LA, Manzoor N. In vitro synergy of eugenol and methyleugenol with fluconazole against clinical *Candida* isolates. *J Med Microbiol.* 2010;59(10):1178–84.
  16. BRASIL M das SAN de VS. Farmacopéia Brasileira. Vol. 1, Diário Oficial da União. 2010. 546 p.
  17. Fluconazole structure [Internet]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
  18. Mathy FX, Ntivunwa D, Verbeeck RK, Pr eat V. Fluconazole distribution in rat dermis following intravenous and topical application: A microdialysis study. *J Pharm Sci.* 2005;94(4):770–80.
  19. Gratieri T. Sistemas de liberação ocular contendo fluconazol: obtenção , caracterização e liberação passiva e iontofor tica in vitro e in vivo Sistemas de liberação ocular contendo fluconazol: obtenção , caracterização e liberação passiva e iontofor tica in vitro e. 2010;190.
  20. Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J, Hassell AE, Colaizzi JL, Bierman RH, et al. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* American Society for Microbiology (ASM); 1998 Jul 1;42(7):1862–5.
  21. Verreck G, Six K, Van den Mooter G, Baert L, Peeters J, Brewster ME. Characterization of solid dispersions of itraconazole and

- hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion - Part I. *Int J Pharm.* 2003;251(1-2):165–74.
22. Van Cutsem J. Oral, Topical and Parenteral Antifungal Treatment with Itraconazole in Normal and in Immunocompromised Animals. *Mycoses.* 1989;32(s1):14–34.
  23. Six K, Berghmans H, Leuner C, Dressman J, Van Werde K, Mullens J, et al. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion, part II. *Pharm Res.* 2003;20(7):1047–54.
  24. Peeters J, Neeskens P, Tollenaere JP, Van Remoortere P, Brewster ME. Characterization of the interaction of 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin with itraconazole at pH 2, 4, and 7. *J Pharm Sci.* 2002;91(6):1414–22.
  25. Itraconazole structure [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0010808/>
  26. Madgulkar A, Bandivadekar M, Shid T, Rao S, Madgulkar A, Bandivadekar M, et al. Sugars as solid dispersion carrier to improve solubility and dissolution of the BCS class II drug: clotrimazole Sugars as solid dispersion carrier to improve solubility and dissolution of the BCS class II drug: clotrimazole. 2015;9045(September).
  27. Sekiguchi, Keiji; Obi N. Mixture. I. A Comparasion of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chem Pharm Bull.* 1961;9:866–72.
  28. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci.* 1971;60(9):1281–302.
  29. Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today.* 2007;12(23-24):1068–75.
  30. Van Drooge DJ, Hinrichs WLJ, Visser MR, Frijlink HW. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *Int J Pharm.* 2006;310(1-2):220–9.
  31. Van Drooge DJ, Braeckmans K, Hinrichs WLJ, Remaut K, De Smedt SC, Frijlink HW. Characterization of the mode of incorporation of lipophilic compounds in solid dispersions at the nanoscale using Fluorescence

- Resonance Energy Transfer (FRET). *Macromol Rapid Commun.* 2006;27(14):1149–55.
32. Passerini N, Albertini B, González-Rodríguez ML, Cavallari C, Rodriguez L. Preparation and characterisation of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *Eur J Pharm Sci.* 2002;15(1):71–8.
  33. Thiry J, Lebrun P, Vinassa C, Adam M, Netchacovitch L, Ziemons E, et al. Continuous production of itraconazole-based solid dispersions by hot melt extrusion: Preformulation, optimization and design space determination. *Int J Pharm. Elsevier B.V.*; 2016;515(1-2):114–24.
  34. Charman SA, Charman WN. Oral Modified-Release Delivery Systems. *Modif drug Deliv Technol.* 2003;1–10.
  35. Sagar J. Kanase, Kishorkumar B. Burade, Ashok M. Khandekar GRS, Repal AR. Solubility and dissolution rate enhancement of antifungal voriconazole by hot melt extrusion and development of sustained release tablets. *World J Pharm Res.* 2014;3(4):1827–53.
  36. Ohara T, Kitamura S, Kitagawa T, Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm.* 2005;302(1-2):95–102.
  37. Butler, M. J.; Dressman JB. The Developability Classification System: Application of Biopharmaceutics Concepts to Formulation Development. *J Pharm Sci.* 2010;99(12):4940–54.
  38. Perrie Y, Rades T. Themed issue: Improve dissolution, solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62(11):1517–8.
  39. Jagadeesan R, Radhakrishnan M. Novel approaches in the preparation of solid dispersion on solubility: A review. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013;5(3):1000–4.
  40. Gavali, R. D; Mohite, S. K.; Magdum CS. SPRAY DRYING TECHNIQUE: A REVIEW. *Int J Univers Pharm Bio Sci.* 2014;3(June):858–69.
  41. Adams, Gerald D J; Cook IWKR. The Principles of Freeze-Drying. In 2015. p. 121–42.
  42. Mirhosseini H, Amid BT. Effect of different drying methods on chemical and molecular structure of heteropolysaccharide-protein gum from durian seed. *Food Hydrocoll.* 2013;31(2):210–9.

43. Pasquali I, Bettini R, Giordano F. Supercritical fluid technologies: An innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(3):399–410.
44. Won DH, Kim MS, Lee S, Park JS, Hwang SJ. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. *Int J Pharm.* 2005;301(1-2):199–208.
45. Afifi S. Solid dispersion approach improving dissolution rate of Stiripentol: A novel antiepileptic drug. *Iran J Pharm Res.* 2015;14(4):1001–14.
46. Nguyen TNG, Tran PHL, Van Vo T, Duan W, Truong-Dinh Tran T. Development of a Sustained Release Solid Dispersion Using Swellable Polymer by Melting Method. *Pharm Res.* 2016;33(1):102–9.
47. Saerens L, Vervaet C, Remon JP, De Beer T. Process monitoring and visualization solutions for hot-melt extrusion: A review. *J Pharm Pharmacol.* 2013;66(2):180–203.
48. Maniruzzaman M, Boateng JS, Snowden MJ, Douroumis D. A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products. *ISRN Pharm.* 2012;2012(2):436763–9.
49. Lang B, McGinity JW, Williams RO. Dissolution enhancement of itraconazole by hot-melt extrusion alone and the combination of hot-melt extrusion and rapid freezing-effect of formulation and processing variables. *Mol Pharm.* 2014;11(1):186–96.
50. Thiry J, Krier F, Ratwatte S, Thomassin J-M, Jerome C, Evrard B. Hot-melt extrusion as a continuous manufacturing process to form ternary cyclodextrin inclusion complexes. *Eur J Pharm Sci.* Elsevier B.V.; 2016;96:590–7.
51. E AA, Kulkarni V, Almutairy B, Park JB, Shah SP, Majumdar S, et al. Influence of pressurized carbon dioxide on ketoprofen-incorporated hot-melt extruded low molecular weight hydroxypropylcellulose. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;9045(July):1–8.
52. Kolhe S, Chaudhari PD, More D. In-vitro in-vivo studies of lamotrigine tablets prepared by hot melt extrusion technique. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2014;6(11):65 a 70.
53. Li M, Gogos CG, Ioannidis N. Improving the API dissolution rate during pharmaceutical hot-melt extrusion I: Effect of the API particle size, and the co-rotating, twin-screw extruder screw configuration on the API dissolution rate. *Int*

- J Pharm. Elsevier B.V.; 2015;478(1):103–12.
54. Fule R, Amin P. Development and evaluation of lafutidine solid dispersion via hot melt extrusion: Investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation. *Asian J Pharm Sci. Elsevier Masson SAS*; 2014;9(2):92–106.
  55. Michalk A, Kanikanti VR, Hamann HJ, Kleinebudde P. Controlled release of active as a consequence of the die diameter in solid lipid extrusion. *J Control Release. Elsevier B.V.*; 2008;132(1):35–41.
  56. Maniruzzaman M, Boateng JS, Bonnefille M, Aranyos A, Mitchell JC, Douroumis D. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: An in vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm. Elsevier B.V.*; 2012;80(2):433–42.
  57. Forster a, Hempenstall J, Rades T. Characterization of glass solutions of poorly water-soluble drugs produced by melt extrusion with hydrophilic amorphous polymers. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(3):303–15.
  58. Chokshi RJ, Sandhu HK, Iyer RM, Shah NH, Malick AW, Zia H. Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion process as a means to manufacture solid dispersion/solution. *J Pharm Sci.* 2005;94(11):2463–74.
  59. Wei S, Ma Y, Luo J, He X, Yue P, Guan Z, et al. Hydroxypropylcellulose as matrix carrier for novel cage-like microparticles prepared by spray-freeze-drying technology. *Carbohydr Polym. Elsevier Ltd.*; 2016;
  60. Mezdour S, Lepine A, Erazo-Majewicz P, Ducept F, Michon C. Oil/water surface rheological properties of hydroxypropyl cellulose (HPC) alone and mixed with lecithin: Contribution to emulsion stability. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 2008;331(1-2):76–83.
  61. Mohammed NN, Majumdar S, Singh A, Deng W, Murthy NS, Pinto E, et al. Klucel™ EF and ELF polymers for immediate-release oral dosage forms prepared by melt extrusion technology. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(4):1158–69.
  62. Lamm MS, DiNunzio J, Khawaja NN, Crocker LS, Pecora A. Assessing Mixing Quality of a Copovidone-TPGS Hot Melt Extrusion Process with Atomic Force Microscopy and Differential Scanning Calorimetry. *AAPS PharmSciTech.* 2016;17(1):89–98.
  63. Maddineni S, Battu SK, Morott J, Majumdar S, Murthy SN, Repka MA.

- Influence of Process and Formulation Parameters on Dissolution and Stability Characteristics of Kollidon® VA 64 Hot-Melt Extrudates. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(2):444–54.
64. Ashland. Plasdone™ S-630 copovidone - Product Overview. Extracts. 2013.
  65. Haj-Ahmad RR, Mamayusupov M, Elkordy EA, Elkordy AA. Influences of copolymers (Copovidone, Eudragit RL PO and Kollicoat MAE 30 DP) on stability and bioactivity of spray-dried and freeze-dried lysozyme. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;42(12):2086–96.
  66. Zhang F, Meng F, Wang ZY, NA W. Interpolymer complexation between copovidone and carbopol and its effect on drug release from matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016;9045(September):1–14.
  67. Mangal H, Kirsolak M, Kleinebudde P. Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders. *Int J Pharm*. Elsevier B.V.; 2016;503(1-2):213–9.
  68. Reintjes T. Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers Solubilizer Compendium. Solubility Enhanc with BASF Pharma Polym Solubilizer Compend. 2011;103–11.
  69. Sharma OP, Patel V, Mehta T. Design of experiment approach in development of febuxostat nanocrystal: Application of Soluplus® as stabilizer. *Powder Technol*. Elsevier B.V.; 2016;302:396–405.
  70. Zhang Y, Liu Y, Luo Y, Yao Q, Zhong Y, Tian B, et al. Extruded Soluplus/SIM as an oral delivery system: characterization, interactions, in vitro and in vivo evaluations. *Drug Deliv*. 2014;7544(2010):1–10.
  71. Shi N-Q, Lai H-W, Zhang Y, Feng B, Xiao X, Zhang H-M, et al. On the inherent properties of Soluplus and its application in ibuprofen solid dispersions generated by microwave-quench cooling technology. *Pharm Dev Technol*. Taylor & Francis; 2016;0(0):1–14.
  72. Djuric D, Kolter K, Excipients DPM, Se B, Business N, Excipients D. An Innovative Amphiphilic Graft Copolymer for the Formation of Solid Solutions by Hot Melt Extrusion. In: *AAPS Annual Meeting and Exposition*. Los Angeles. USA; 2009.
  73. Da Cunha Filho MSS, Sá-Barreto LCL. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl*. 2007;28(1):1–9.
  74. Hostetler JS, Hanson LH, Stevens DA. Effect of cyclodextrin on the

- pharmacology of antifungal oral azoles. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(2):477–80.
75. Minea B, Marangoci N, Peptanariu D, Rosca I, Nastasa V, Corciova A, et al. Inclusion complexes of propiconazole nitrate with substituted  $\beta$ -cyclodextrins: the synthesis and in silico and in vitro assessment of their antifungal properties. *New J Chem.* 2016;40(2):1765–76.
  76. Lenik J, Wesolý M, Ciosek P, Wróblewski W. Evaluation of taste masking effect of diclofenac using sweeteners and cyclodextrin by a potentiometric electronic tongue. *J Electroanal Chem.* Elsevier B.V.; 2016;780:153–9.
  77. Yadav VR, Suresh S, Devi K, Yadav S. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and anti-inflammatory activity in rat colitis model. *AAPS PharmSciTech.* Springer; 2009 Jan 1;10(3):752–62.
  78. Arnusch CJ, Ulm H, Josten M, Shadkchan Y, Osherov N, Sahl H-G, et al. Ultrashort peptide bioconjugates are exclusively antifungal agents and synergize with cyclodextrin and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* American Society for Microbiology (ASM); 2012 Jan 1;56(1):1–9.
  79. de Miranda JC, Martins TEA, Veiga F, Ferraz HG. Cyclodextrins and ternary complexes: Technology to improve solubility of poorly soluble drugs. *Brazilian J Pharm Sci.* 2011;47(4):665–81.
  80. Cunha-Filho MSS, Dacunha-Marinho B, Torres-Labandeira JJ, Martinez-Pacheco R, Landin M. Characterization of  $\beta$ -lapachone and methylated  $\beta$ -cyclodextrin solid-state systems. *AAPS PharmSciTech.* 2007;8(3):E1–10.
  81. Talvani A, Bahia MT, De Sá-Barreto LCL, Lima EM, Da Cunha-Filho MSS. Carvedilol: Decomposition kinetics and compatibility with pharmaceutical excipients. *J Therm Anal Calorim.* 2014;115(3):2501–6.
  82. Farmacopéia ANDVS. *Farmacopeia Brasileira.* Vol. 1, Farmacopeia Brasileira, 5ª edição. 2010.
  83. Ich. ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. In: International Conference on Harmonization. 2005.
  84. Mecozzi M, Pietroletti M, Monakhova YB. FTIR spectroscopy supported by statistical techniques for the structural characterization of plastic debris in the marine environment: Application to monitoring studies. *Mar Pollut Bull.* 2016;106:155–61.
  85. Khan, K. A.; Rhodes CT. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm*

- Pharmacol. 1975;27(1):48–9.
86. Six K, Daems T, De Hoon J, Van Hecken A, Depre M, Bouche MP, et al. Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. *Eur J Pharm Sci.* 2005;24(2-3):179–86.
  87. Li X, Gao X, Liu R, Wang J, Wu Z, Zhang L, et al. Optimization and validation of the protocol used to analyze the taste of traditional Chinese medicines using an electronic tongue. *Exp Ther Med.* 2016;12:2949–57.
  88. Sarode AL, Sandhu H, Shah N, Malick W, Zia H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation. *Eur J Pharm Sci.* 2013;48(3):371–84.
  89. Ashour EA, Majumdar S, Alsheteli A, Alshehri S, Alsulays B, Feng X, et al. Hot melt extrusion as an approach to improve solubility, permeability and oral absorption of a psychoactive natural product, piperine. *J Pharm Pharmacol.* 2016;989–98.
  90. Ashour EA, Kulkarni V, Almutairy B, Park JB, Shah SP, Majumdar S, et al. Influence of pressurized carbon dioxide on ketoprofen-incorporated hot-melt extruded low molecular weight hydroxypropylcellulose. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;9045(July):1–8.
  91. Johnson JL, Holinej J, Williams MD. Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropyl cellulose compacts. *Int J Pharm.* 1993;90(2):151–9.
  92. Alsulays BB, Park JB, Alshehri SM, Morott JT, Alshahrani SM, Tiwari R V., et al. Influence of molecular weight of carriers and processing parameters on the extrudability, drug release, and stability of fenofibrate formulations processed by hot-melt extrusion. *J Drug Deliv Sci Technol. Elsevier Ltd;* 2015;29:189–98.
  93. Teixeira KIR, Araújo P V., Sinisterra RD, Cortés ME. Chlorhexidine: beta-cyclodextrin inhibits yeast growth by extraction of ergosterol. *Brazilian J Microbiol. Brazilian Society of Microbiology;* 2012 Apr;43(2):810–8.
  94. Patel AR, Vavia PR. Preparation and Evaluation of Taste Masked Famotidine Formulation Using Drug/ $\beta$ -cyclodextrin/Polymer Ternary Complexation Approach. *AAPS PharmSciTech.* 2008;9(2):544–50.
  95. Sá-Barreto LCL, Gustmann PC, Garcia FS, Maximiano FP, Novack KM, Cunha-Filho MSS. Modulated dissolution rate from the inclusion complex of

- antichagasic benznidazole and cyclodextrin using hydrophilic polymer. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(5):1035–41.
96. Upadhyay SK, Kumar G. NMR and molecular modelling studies on the interaction of fluconazole with beta-cyclodextrin. *Chem Cent J.* 2009;3:1–9.
  97. Sathigari SK, Radhakrishnan VK, Davis VA, Parsons DL, Babu RJ. Amorphous-state characterization of efavirenz--polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement. *J Pharm Sci.* 2012 Sep;101(9):3456–64.
  98. Maniruzzaman M, Douroumis D. An in-vitro-in-vivo taste assessment of bitter drug: Comparative electronic tongues study. *J Pharm Pharmacol.* 2015;67(1):43–55.