



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

LUCAS JOSÉ DE ALENCAR DANDA

**DISPERSÕES SÓLIDAS BINÁRIAS E TERNÁRIAS PARA O INCREMENTO DA
SOLUBILIDADE CINÉTICA DE POSACONAZOL**

Recife

2018

LUCAS JOSÉ DE ALENCAR DANDA

**DISPERSÕES SÓLIDAS BINÁRIAS E TERNÁRIAS PARA O INCREMENTO DA
SOLUBILIDADE CINÉTICA DE POSACONAZOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica.

Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Insumos Essenciais para a Saúde

Orientadora: Prof.^a Dra. Monica Felts de La Roca Soares

Recife

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD

Danda, Lucas José de Alencar

Dispersões sólidas binárias e ternárias para o incremento da solubilidade cinética de posaconazol / Lucas José de Alencar Danda. – 2018.

59 f. : il.

Orientadora: Monica Felta de la Roca Soares.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2018.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Farmacocinética. I. Soares, Monica Felta de la Roca (Orientadora). II. Título.

615.1

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2018 - 077

LUCAS JOSÉ DE ALENCAR DANDA

**DISPERSÕES SÓLIDAS BINÁRIAS E TERNÁRIAS PARA O INCREMENTO DA
SOLUBILIDADE CINÉTICA DE POSACONAZOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Inovação Terapêutica.

Aprovado em: 23/02/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Monica Felts de La Roca Soares (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Ádley Antonini Neves Lima (Examinador Externo)
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

AGRADECIMENTOS

À **Universidade Federal de Pernambuco** e o **Departamento de Ciências Farmacêuticas**, por constituir o ambiente de florescimento humano e acadêmico no qual prospero.

Aos meus professores, **Profa. Dra. Monica Felts de La Roca Soares** e **Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho**, por me receberem de portas abertas e compartilharem o ambiente de trabalho comigo; por toda a confiança depositada no meu trabalho.

Ao **Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor**, pela dedicação e exímio entusiasmo em compartilhar seu conhecimento e experiência.

Ao **Prof. Dr. Ping I. Lee** e **Profa. Dra. Giovanna Medeiros Schver**, por toda a dedicação, disponibilidade e excelência em me auxiliar durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus alunos de iniciação científica, **Lorena de Medeiros Batista** e **Victor Carvalho Silveira Melo**, por toda a ajuda, confiança e esforço dedicados a mim e este trabalho.

À minha namorada, **Roberta Taylane do Amaral e Melo**, por todo apoio, carinho e dedicação à minha pessoa durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus **amigos de trabalho do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos** por todo o companheirismo em enfrentar as dificuldades inerentes do processo de formação.

Aos membros da banca examinadora do meu trabalho, **Profs. Drs. Monica Felts, Ádley Antonini, Danilo Bedor, José Lamartine** e **Leandro Moura**, pelas excelentes contribuições ao meu trabalho e formação.

À minha mãe, **Maria de Fátima Rolim de Alencar**, e meus irmãos, **Bruno José de Alencar Danda** e **Breno José de Alencar Danda**, pelos cuidados com a minha pessoa e bem-estar. Ao meu pai, **José Tarcísio Danda**, por ter me guiado à profissão farmacêutica a qual constitui seu ofício de trabalho há mais de 40 anos.

À **Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco**, pela apoio financeiro e confiança depositada nos trabalhos que desenvolvemos no Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE.

Ao **Centro de Tecnologias Estratégias do Nordeste** e o **Laboratório de Tecnologia de Medicamentos** pelo auxílio nas análises necessárias para a progressão deste trabalho.

“Alegações extraordinárias necessitam de evidências extraordinárias.” (SAGAN, 1980)

RESUMO

Dispersões sólidas amorfas são sistemas de liberação capazes de incrementar a solubilidade de fármacos pouco solúveis através da utilização de polímeros carreadores. Entretanto, problemas de estabilidade impedem que as dispersões sólidas sejam empregadas mais frequentemente devido à nucleação e recristalização durante a dissolução. A combinação de polímeros carreadores tem sido investigada como alternativa para manutenção da supersaturação. O objetivo deste estudo é de avaliar o potencial de dispersões sólidas binárias e ternárias formadas pela combinação de um polímero solúvel (PVP/VA64) e um insolúvel (Eudragit® RS PO) de incrementar a solubilidade cinética do posaconazol. Dispersões sólidas amorfas foram obtidas por evaporação de solventes, utilizando os polímeros e suas combinações nas proporções de 1:1, 2:8, 4:6, 6:4 e 8:2 (PVP/VA64:Eudragit® RS PO), fixando o percentual de fármaco em 20%. Sistemas e misturas físicas nas mesmas proporções foram caracterizados por espectroscopia do infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF) e difração de raios-x (D-RX). A solubilidade de equilíbrio de posaconazol cristalino foi determinada na faixa de pH 1,2–2. Os perfis de dissolução foram obtidos sob condição *non-sink* empregando um *sink index* de 0,03, com 20 mL de tampão HCl pH 2 como meio de dissolução sob constante agitação à 150 rpm e 37 °C. Análises de D-RX confirmaram o perfil cristalino do polimorfo I de posaconazol e demonstraram que todos os sistemas obtidos estavam amorfos. A espectroscopia de IV-TF revelou que o sinal analítico de posaconazol esteve ausente nos sistemas, em concordância com análises de D-RX. As concentrações de saturação de posaconazol cristalino variaram entre 561,6–26,36 µg/mL. Todos os sistemas atingiram concentrações superiores ao equilíbrio de posaconazol cristalino durante a dissolução *non-sink*. Os sistemas com PVP/VA64 demonstraram maior taxa de dissolução e recristalização quando comparados ao sistema binário com Eudragit® RS PO que não recristalizou em até 24 h. A dispersão ternária contendo PVP/VA64–Eudragit® RS PO (2:8) como carreadores de PCZ obteve o maior C_{max} (236,22 µg/mL), cerca de 9 vezes acima da concentração de saturação de posaconazol cristalino. Resultados apontam possível interferência de PVP/VA64 na solubilidade de Eudragit® RS PO, facilitando sua dissolução e conseqüente liberação de posaconazol. O estudo demonstrou elevado potencial dos sistemas obtidos de obter aumento da solubilidade cinética de posaconazol, elevando a amplitude e duração da supersaturação.

Palavras-chave: Dispersão sólida amorfa. Dispersão sólida ternária. Posaconazol. Solubilidade cinética. Recristalização.

ABSTRACT

Amorphous solid dispersions (ASD) are drug delivery systems capable of enhancing the solubility of poorly water-soluble drugs through the use of polymer carriers. However, stability problems still prevent ASDs from being employed more often due to nucleation and recrystallization during dissolution. Polymer combination has been reported as an alternative to control the rate of release and prolong the supersaturation of the drug in dissolution medium. The aim of this study is to evaluate the potential of binary and ternary ASDs formed by the combination of a soluble (PVP/VA64) and insoluble polymer (Eudragit[®] RS PO) in increasing the kinetic solubility of posaconazole. ASDs of PCZ were obtained by solvent evaporation method using individual polymers and their combinations at the proportions of 1:1, 2:8, 4:6, 6:4 and 8:2 (PVP/VA64:Eudragit[®] RS PO), with the percentage of drug set at 20%. ASDs and physical mixtures at the same proportions were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR) and powder x-ray diffraction (PXRD). Crystalline PCZ equilibrium solubility was determined at 1.2–2 pH range. Dissolution profiles were obtained under non-sink condition employing a 0.03 sink index with 20 mL of HCl buffer pH 2 as dissolution medium under constant agitation at 150 rpm and 37 °C. PXRD analysis confirmed the crystalline profile of PCZ polymorph I and demonstrated that all ASDs were at the amorphous state. FT-IR spectroscopy revealed that the analytical signal of PCZ was absent in all ASDs which agrees with powder x-ray diffraction analysis. Equilibrium solubility of crystalline PCZ varied between 561.6–26.36 µg/mL. All ASDs reached higher concentrations than the equilibrium solubility of crystalline PCZ during dissolution. PVP/VA64 ASDs showed higher dissolution and recrystallization rates when compared to the binary system with Eudragit[®] RS PO, which did not recrystallize in up to 24 h. The ternary ASD containing the combination of PVP/VA64–Eudragit[®] RS PO (2:8) as PCZ carriers obtained the highest C_{max} (236.22 µg/mL), about 9-fold greater than the crystalline PCZ equilibration solubility. Results suggest that PVP/VA64 may interfere the solubility of Eudragit[®] RS PO, facilitating its dissolution and consequent release of PCZ. The research demonstrated a high potential of the ASDs in increasing the kinetic solubility of PCZ, achieving higher amplitude and extent of supersaturation.

Keywords: Amorphous solid dispersion. Ternary solid dispersion. Posaconazole. Kinetic solubility. Recrystallization.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Classes biofarmacêuticas de Amidon et al. (1995) ordenadas pelos critérios de solubilidade e permeabilidade. 15
- Figura 2** – Relação entre An , Do , Dn e F estabelecida por Amidon et al. (1995). 17
- Figura 3** – Fórmula estrutural do posaconazol. Peso molecular: 700,78 g/mol 18
- Figura 4** – Organizações de uma dispersão sólida. (A): a organização ideal de uma dispersão sólida amorfa, também denominada solução sólida. (B): dispersão sólida cristalina, com aglomerados de cristais do fármaco dispersos na matriz polimérica. (C): sistema fármaco-polímero contendo domínios de fármaco amorfo dispersos na matriz polimérica. 22
- Figura 5** – Perfis de dissolução sob condição *sink* de dispersões sólidas (SD) obtidas por evaporação de solventes (EV) e maceração (KN) de benznidazol (BNZ) com polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG), assim como as misturas físicas (PM). 25
- Figura 6** – Esquema de dissolução *non-sink* de DSA e fármaco cristalino. 27
- Figura 7** – Perfis de solubilidade cinética experimental de indometacina (IND) como uma função da geração de supersaturação atingida com diferentes velocidades de infusão (0,03 – 2 mL/min) de 20 mg (*Sink Index* = 0,1) comparados com o fármaco cristalino. As setas coloridas indicam o término da infusão. 28
- Figura 8** – Esquema que representa a abordagem do “*spring*” e “*parachute*”. A linha tracejada demonstra o efeito do inibidor da recristalização (*parachute*) sobre a supersaturação e consequente ganho de solubilidade cinética. 29
- Figura 9** – Perfil de dissolução *in vitro* de fenofibrato amorfo liberado pelo sistema de liberação de sílica mesoporosa ordenada com tamanhos de poro de 7,3, 4,4 e 2,7 nm com *Sink Index* (SI) de **a** SI = 3,56, **b** SI = 0,538 e **c** SI = 0,136, calculados com a Equação 12. Linhas tracejadas representam a C_s do fenofibrato no meio de dissolução respectivo de cada teste. 31
- Figura 10** – Perfil de liberação *in vivo* das concentrações plasmáticas em relação ao tempo de fenofibrato incluído em sílica mesoporosa ordenada (SMO) de diferentes tamanhos de poro (2,7, 4,4, 7,3 nm)..... 32
- Figura 11** – Perfil de dissolução *in vitro* de itraconazol liberado de dispersões sólidas amorfas de Eudragit E100 e PVP/VA64, assim como combinações em diferentes proporções. 34

Figura 12 – Difratogramas de D-RX de PCZ, PVP/VA64 e Eudragit® RS PO.....	40
Figura 13 – Padrões de difração de raios-x das dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias utilizadas no estudo.	42
Figura 14 – Padrões de difração de raios-x das misturas físicas binárias e ternárias utilizadas no estudo.	43
Figura 15 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier de PCZ, PVP/VA64 Eudragit® RS PO.	44
Figura 16 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier entre 4000–650 cm ⁻¹ das dispersões sólidas amorfas e misturas físicas utilizadas no estudo.....	45
Figura 17 – Análise de IV-TF na região entre 1800-1625 cm ⁻¹ de PCZ, PVP/VA64, Eudragit® RS PO, MFs e DSAs. Evidencia-se a ausência do sinal de PCZ em 1683 cm ⁻¹ em todas as DSAs.....	46
Figura 18 – C _s de PCZ na faixa de pH 1,2-2 em tampão HCl. O pequeno quadro representa a regressão linear do LogC _s de PCZ em função do pH. Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).....	46
Figura 19 – Dissolução de PCZ sob condição <i>non-sink</i> (SI = 0,03), liberado de dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias obtidas no estudo. O meio de dissolução foi tampão HCl pH 2 à 37° C sob constante agitação a 150 rpm. A linha tracejada indica a C _s de PCZ cristalino (26,36 µg/mL) determinada experimentalmente. Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).	48
Figura 20 – Intervalo entre 0–1 h da dissolução de PCZ sob condição <i>non-sink</i> (SI = 0,03), liberado de dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias obtidas no estudo. O meio de dissolução foi tampão HCl pH 2 à 37° C sob constante agitação a 150 rpm. A linha tracejada indica a C _s de PCZ cristalino (26,36 µg/mL) determinada experimentalmente. Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).....	50
Figura 21 – Quantificações complementares nos tempos 48 e 72 h após o estudo de dissolução de PCZ sob condição <i>non-sink</i> (SI = 0,03). A linha tracejada indica a solubilidade de equilíbrio de PCZ cristalino (26,36 µg/mL) determinada experimentalmente nas mesmas condições da dissolução. Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).....	51
Figura 22 – C _s de PCZ determinada na presença de polímeros dissolvidos ou suspensos nas concentrações de polímeros contidas em cada dose dos testes de dissolução (mais detalhes na Seção 4.5). Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).....	52

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Composição percentual de todas as dispersões sólidas amorfas e misturas física obtidas e empregadas no estudo.37
- Tabela 2** – Principais valores de grau 2θ , distância entre os planos atômicos (d) e intensidade relativa (IR) do difratograma de raios-x de posaconazol.....41
- Tabela 3** – Valores de C_{max} , t_{max} e ASC no intervalo 0–24 e 0–1 h do estudo de dissolução sob condição *non-sink* de DSAs de PCZ.....48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	OBJETIVOS	13
1.1.1	Objetivo geral.....	13
1.1.2	Objetivos específicos.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO.....	15
2.1.1	Posaconazol	18
2.2	INCREMENTO DE SOLUBILIDADE E TAXA DE DISSOLUÇÃO..	19
2.2.1	Formação de sais.....	19
2.2.2	Redução do tamanho de partícula.....	21
2.2.3	Dispersões sólidas amorfas.....	21
2.2.3.1	Definição e classificação	21
2.2.3.2	Amorfização e incremento de solubilidade	23
2.2.3.3	Perfil de dissolução de dispersões sólidas amorfas	24
2.2.3.4	Nucleação, recristalização e dissolução non-sink.....	25
2.2.3.5	Inibidores da recristalização e a abordagem “spring and parachute”	28
2.2.3.6	Carreadores insolúveis e o caso da sílica mesoporosa ordenada	30
2.3	DISPERSÕES SÓLIDAS TERNÁRIAS	33
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	35
3.1	MATERIAIS E REAGENTES	35
3.2	OBTENÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS E MISTURAS FÍSICAS	35
3.2.1	Dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias	35
3.2.2	Misturas físicas binárias e ternárias	36
3.2.3	Doseamento de sistemas e misturas físicas	36
3.3	CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO	37
3.3.1	Difração de raios-x.....	37
3.3.2	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier	37
3.4	DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SATURAÇÃO DE POSACONAZOL	38
3.5	ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO <i>NON-SINK</i>	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1	CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO	40
4.1.1	Difração de raios-x.....	40

4.1.2	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier	43
4.2	DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO DE POSACONAZOL	46
4.3	ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO <i>NON-SINK</i>	48
5	CONCLUSÃO.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

Com a utilização de técnicas exploratórias na pesquisa de novos compostos, muitos insumos farmacêuticos ativos candidatos a inovações terapêuticas tendem a ter baixa solubilidade aquosa (WHITE, 2000). Esta característica tem se tornado um grande desafio para a tecnologia farmacêutica, uma vez que fármacos pouco solúveis apresentam baixa biodisponibilidade, com atenção àqueles que estão classificadas como Classe II (alta permeabilidade, baixa solubilidade) no Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) (HUANG; TONG, 2004).

Várias estratégias têm sido investigadas para contornar o problema da baixa solubilidade, como a formação de sais (KORN; BALBACH, 2014; SERAJUDDIN, 2007), complexos de inclusão com ciclodextrinas (LEONARDI; BOMBARDIERE; SALOMON, 2013), nanopartículas lipídicas (ALOISIO; ANTIMISIARIS; LONGHI, 2017; BELOQUI et al., 2017), dispersões sólidas amorfas de fármacos em polímeros (ALVES et al., 2014) e misturas eutéticas (FIGUEIRÊDO et al., 2017). Entre elas, as dispersões sólidas amorfas (DSAs) obtidas com polímeros sintéticos tem se destacado por sua capacidade de gerar soluções supersaturadas no trato gastrointestinal (TGI), aumentando a taxa de dissolução e a solubilidade cinética de fármacos pouco solúveis (SUN; LEE, 2015b).

Apesar das claras vantagens relatadas em literatura sobre o emprego de DSAs em formulações farmacêuticas, sua utilização ainda se encontra bastante limitada, principalmente devido a problemas de estabilidade (SERAJUDDIN, 1999). Na DSA, o fármaco encontra-se no estado amorfo disperso em um polímero geralmente solúvel, como a polivinilpirrolidona (PVP) ou derivados de celulose como o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), apresentando uma maior energia livre que garante alta taxa de dissolução em meio aquoso. No entanto, os perfis de dissolução destes sistemas obtidos sob condição *nonsink* costuma demonstrar um padrão do tipo *spring and parachute*, onde há uma rápida solubilização do fármaco seguida por um declínio de concentração, devido aos eventos de nucleação e recristalização (SUN; LEE, 2013, 2015b). Por ser rapidamente liberado no TGI, o fármaco forma uma solução supersaturada que tende a recristalizar facilmente durante a dissolução. Desta forma, a velocidade de liberação do carreador tem sido associada à recristalização e conseqüente queda de biodisponibilidade (ALONZO et al., 2010).

Para evitar ou retardar a nucleação e recristalização, sistemas de liberação baseados em carreadores insolúveis foram desenvolvidos por pesquisadores, provando o potencial destes sistemas de manter o fármaco em solução supersaturada por mais tempo quando comparados

às DSAs com polímeros solúveis de rápida liberação (SUN; JU; LEE, 2012; SUN; LEE, 2014; VAN SPEYBROECK et al., 2010). Entretanto, os níveis de supersaturação alcançados com estes sistemas podem não satisfazer as demandas do ponto de vista terapêutico, uma vez que a liberação se dá de maneira lenta e gradual (SUN; LEE, 2015a). Ao considerar as necessidades de um carreador ideal, pode-se notar o desafio de encontrar todas as características em um único polímero. Por um lado, o polímero tem que ser solúvel o suficiente para atingir supersaturação do fármaco em tempo hábil; por outro, não deve promover liberação rápida afim de evitar a perda de estabilidade (MARKS et al., 2014; SUN; LEE, 2015c).

O uso de dispersões sólidas ternárias compostas por mais de um polímero solúvel para incremento de solubilidade tem sido reportado em tempos recentes (DINH et al., 2017; MENG; MECKEL; ZHANG, 2017; OHYAGI et al., 2017). A combinação de polímeros pode oferecer vantagens como o controle da taxa de dissolução ou a soma de propriedades que melhoram a estabilidade. Diversos trabalhos relatam os benefícios da combinação de polímeros solúveis para atingir perfis de liberação distintos, melhorando a solubilidade cinética e retardando a inerente recristalização de DSAs (JANSSENS et al., 2008; MARKS et al., 2014; MITRA et al., 2016; SIX et al., 2004). Apesar do progresso, o emprego de DSAs com a combinação de polímeros solúveis somados à insolúveis apresenta falta de informações que poderiam servir de suporte para o planejamento de sistemas de liberação, considerando os benefícios distintos que cada um tem a oferecer (MARKS et al., 2014).

O presente trabalho teve a finalidade de avaliar a capacidade que DSAs ternárias, compostas por polímeros em combinação, tem de incrementar a taxa de dissolução e a solubilidade de fármacos pouco solúveis, evitando ou retardando a recristalização. Para isto, dois polímeros, um solúvel e outro insolúvel, amplamente utilizados em DSAs, foram selecionados, sendo eles o PVP/VA64 (solúvel) – um copolímero de polivinilpirrolidona e vinil acetato – e o Eudragit® RS PO (insolúvel) – um copolímero de etilacrilato, metil metacrilato e ácido metacrílico. O posaconazol (PCZ), fármaco antifúngico de baixa solubilidade recentemente empregado para tratamento de Doença de Chagas (FANG; WAN; HARRIS, 2011), foi utilizado como modelo para obter dispersões sólidas ternárias com diferentes proporções dos polímeros combinados, assim como as DSAs individuais com cada polímero.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial de dispersões sólidas ternárias de elevar a solubilidade cinética do posaconazol.

1.1.2 Objetivos específicos

- Obter dispersões sólidas amorfas binárias de PCZ–PVP/VA64 e PCZ–Eudragit[®] RS PO através do método de evaporação de solventes;
- Obter dispersões sólidas amorfas ternárias de PCZ–PVP/VA64–Eudragit[®] RS PO através do método de evaporação de solventes nas proporções de 8:2, 6:4, 1:1, 4:6 e 2:8 (PVP/VA64:Eudragit[®] RS PO), fixando o percentual de fármaco;
- Obter misturas físicas binárias de PCZ–PVP/VA64 e PCZ–Eudragit[®] RS PO e ternárias nas proporções de 8:2, 6:4, 1:1, 4:6 e 2:8 (PVP/VA64:Eudragit[®] RS PO), fixando o percentual de fármaco;
- Determinar a C_s do PCZ em meio de dissolução, na ausência e presença de polímeros;
- Caracterizar os sistemas e misturas físicas obtidas através de difração de raios-x (D-RX) e espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (IV-TF);
- Realizar estudo de dissolução em condição *non-sink* das DSAs para avaliar os perfis de dissolução da perspectiva do incremento de solubilidade cinética e recristalização.

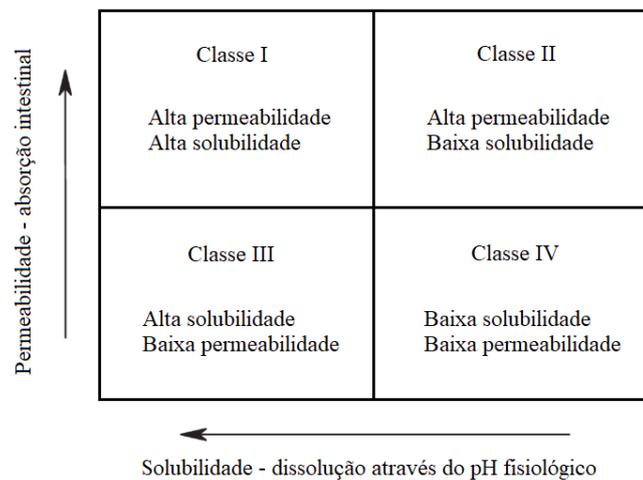
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE E SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO

É de conhecimento geral que fármacos necessitam ter solubilidade, principalmente em sistemas aquosos, para garantir a eficácia terapêutica. Para que uma molécula bioativa possa exercer sua ação terapêutica, esta precisa estar solubilizada para entrar na circulação sistêmica e encontrar seu alvo. De fato, compostos que possuem baixa solubilidade aquosa frequentemente também possuem baixa biodisponibilidade devido à pobre ou irregular absorção (ALLEN; ANSEL, 2013, p. 112–120).

Na década de 1990, Amidon et al. (1995) criou o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), o qual instituiu 4 classificações para fármacos baseadas em critérios de solubilidade e permeabilidade (Figura 1).

Figura 1 – Classes biofarmacêuticas de Amidon et al. (1995) ordenadas pelos critérios de solubilidade e permeabilidade.



Fonte: Adaptado de Babu e Nangia (2011)

Para classificar a solubilidade e permeabilidade, toma-se como referência três importantes variáveis adimensionais: o número de dose (Do), número de dissolução (Dn) e o número de absorção (An). O Do pode ser definido como (Equação 1):

$$Do = \frac{M_0/V_0}{C_s} \quad (1)$$

onde M_0 equivale à maior dose disponível do do fármaco administrada em um volume V_0 de 250 mL (equivalente a um copo de água) e C_s representa a concentração de saturação do fármaco medida em mg/L (AMIDON et al., 1995). De maneira simplificada, o número de Do equivale à quantidade de copos de água necessários para dissolver a maior dose do fármaco. Considera-se amplamente solúvel o fármaco que apresente um $Do < 1$, e de baixa solubilidade aqueles que tem $Do > 1$ (BABU; NANGIA, 2011).

O Dn relaciona o tempo de residência T_{si} (i.e., o tempo no qual o fármaco está em contato com o fluido) e o tempo de dissolução (T_{diss}), que por si inclui a C_s , difusibilidade (D), densidade (ρ) e o raio inicial da partícula (r) do composto de acordo com a Equação 2:

$$Dn = \frac{T_{si}}{T_{diss}} = \left(\frac{3D}{r^2} \right) \times \left(\frac{C_s}{\rho} \right) (T_{si}) \quad (2)$$

Por último, o An é a relação entre a permeabilidade efetiva (P_{eff}) e o raio intestinal (R) vezes o T_{si} no intestino delgado, podendo ser descrita como (Equação 3):

$$An = \frac{P_{eff}}{R} \times (T_{si}) = \frac{T_{si}}{T_{diss}} \quad (3)$$

Por sua vez, a fração absorvida (F) é descrita pela função exponencial (Equação 4):

$$F = 1 - e^{-2An} \quad (4)$$

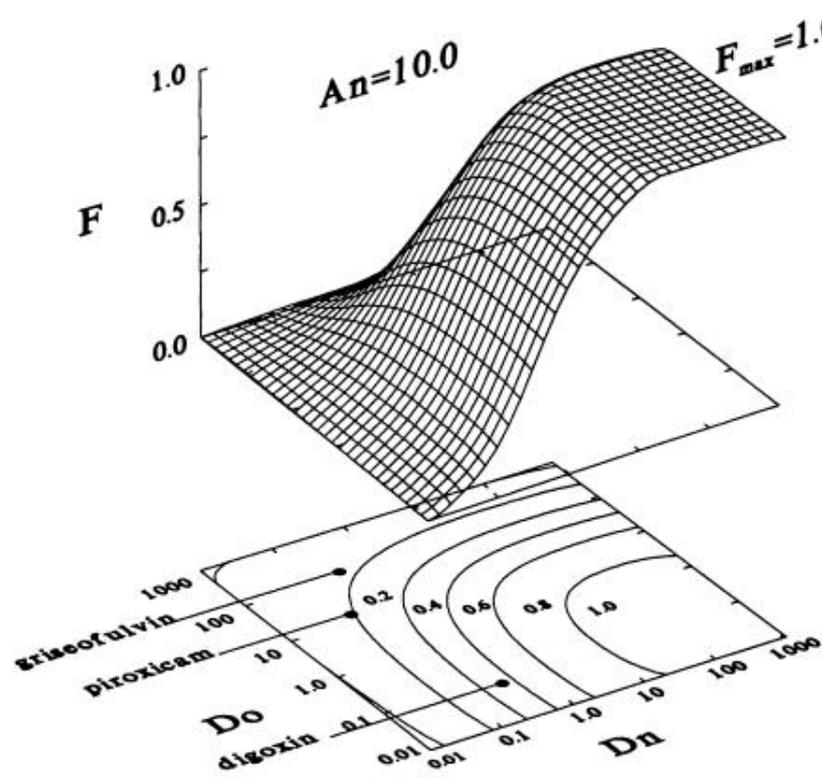
A permeabilidade é frequentemente estimada a partir de modelos *in vitro* como as células de Caco-2, oriundas de adenocarcinoma de cólon humano, ou membranas paralelas artificiais (PAMPA).

Tratando-se de fármacos Classe II (i.e., que possuem alta permeabilidade e baixa solubilidade), a dissolução torna-se particularmente significativa ao considerar sua capacidade de modificar a concentração do fármaco na superfície de membrana. Estas espécies costumam ter um valor de Dn muito baixo (< 1), enquanto An e Do elevado (LÖBENBERG; AMIDON, 2000). Nestes casos, a fração absorvida de fármaco pode ser estimada pela Equação 5:

$$F = \frac{2An}{Do} \quad (5)$$

A relação entre estas três principais variáveis adimensionais é de extrema importância no estabelecimento da correlação entre dissolução, permeabilidade e absorção. A Figura 2 demonstra a relação entre An , Do e Dn considerando um valor de $An = 10$ (elevada permeabilidade, como a glicose). A máxima fração absorvida é encontrada na região de menor Do e maior Dn . Conseqüentemente, fármacos Classe II que possuam Do mais baixo (i.e., menor dose à ser administrada capaz de dissolver-se) terão maior absorção, como é o caso da digoxina. Neste caso, a dissolução representada pelo Dn é capaz de transitar entre frações maiores ou menores, representando um segundo fator importante para determinar a fração efetiva de absorção. Em contrapartida, fármacos que tiverem Do elevado, como a griseofulvina e o piroxicam, terão menor fração absorvida, sendo a Dn menos significativa do ponto de vista de absorção. Esta região é mediada pela solubilidade, fator intrínseco do valor de Do (AMIDON et al., 1995; LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

Figura 2 – Relação entre An , Do , Dn e F estabelecida por Amidon et al. (1995).



Fonte: Extraído de Amidon et al. (1995)

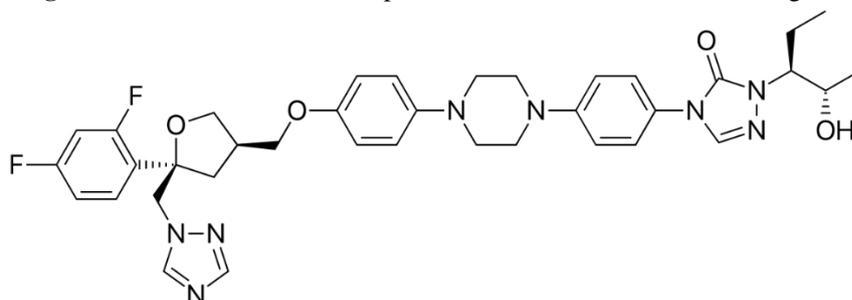
Desde o surgimento de modernas técnicas de *screening* molecular, a tecnologia farmacêutica tem se deparado com o imenso desafio de enfrentar a baixa solubilidade de novos

compostos. Isto porque há uma grande tendência para o aumento do peso molecular e lipofilicidade de compostos bioativos, impactando diretamente na capacidade de solubilização em meio aquoso (STEGEMANN et al., 2007). Desde então, cerca de 40% dos fármacos comercializados podem ser classificados como classe II (baixa solubilidade/alta permeabilidade) ou classe IV (baixa solubilidade/baixa permeabilidade) no SCB (LIPINSKI et al., 2012). Adicionalmente, cerca de 80–90% dos fármacos em desenvolvimentos apresentam baixa solubilidade aquosa, principalmente devido aos *screenings* robóticos que empregam dimetilsulfóxido (DMSO) e polietilenoglicol (PEG) como solventes para teste (BABU; NANGIA, 2011). Os esforços tornam-se de principal interesse quando se tratam de fármacos Classe II no SCB, uma vez que sua absorção se torna majoritariamente limitada pela solubilidade.

2.1.1 Posaconazol

O posaconazol (PCZ) ou 4-[4-[4-[4-[(3R,5R)-5-(2,4-difluorophenyl)-5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxolan-3-yl]methoxy]phenyl]piperazin-1-yl]phenyl]-2-[(2S,3S)-2-hydroxypentan-3-yl]-1,2,4-triazol-3-one é um agente antifúngico da classe dos triazóis usado no tratamento de infecções fúngicas invasivas em humanos (Figura 3). Também, PCZ tem ação inibitória sobre a enzima esterol 14 α -desmetilase, inibindo a síntese de ergosterol do *Tripanossoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que o uso do PCZ no tratamento da doença de Chagas apresenta resultados positivos e com menos efeitos adversos que os fármacos de escolha (Benznidazol e Nifurtimox), o que o caracteriza como um fármaco promissor para o tratamento da doença (DINIZ et al., 2013; MOLINA et al., 2014, 2000).

Figura 3 – Fórmula estrutural do posaconazol. Peso molecular: 700,78 g/mol



Fonte: O Autor (2018).

Segundo o SCB, o PCZ é um fármaco de Classe II, apresentando alta permeabilidade ($c\text{Log } P = 4,6$) e baixa solubilidade (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011). A solubilidade do PCZ é altamente dependente do pH, uma vez que o fármaco apresenta caráter de base fraca ($pK_a = 3,6$ e $4,6$), atingindo valores entre $1 \mu\text{g/mL}$ quando em solução aquosa de $\text{pH} = 4$ e $790 \mu\text{g/mL}$ em $\text{pH} = 1$ (FANG; WAN; HARRIS, 2011). Por este motivo, a absorção majoritária de PCZ acontece no estômago, sendo drasticamente afetada pelo estado alimentar do indivíduo ou quando há coadministração de PCZ com outros medicamentos capazes de alterar o pH estomacal (HENS et al., 2016).

Medicamentos de PCZ são comercializados pela *Merck Sharp & Dohme* (Noxafil[®]) nas formas farmacêuticas de comprimido revestido (100 mg), comprimido de liberação prolongada (100 mg), suspensão oral (40 mg/mL), solução injetável (18 mg/mL).

2.2 INCREMENTO DE SOLUBILIDADE E TAXA DE DISSOLUÇÃO

2.2.1 Formação de sais

Desde 1957, Nelson (1957) demonstrou que a taxa de dissolução de formas ionizadas de vários fármacos com características ácidas (A^-) é maior do que as suas formas de ácido livre (HA), quando submetidas a dissolução em condições de pH gastrointestinal. Desde então, a indústria farmacêutica tem utilizado esta abordagem como principal técnica para incremento de solubilidade (SERAJUDDIN, 2007).

O fundamento para o entendimento das propriedades de formas salinas está na relação entre solubilidade e pH. Em uma solução de pH específico, a quantidade total de um ácido fraco monoprotico é expressa pela Equação 6:



onde K_a é a constante de dissociação. Em adição, a equação de Henderson-Hasselbalch (Equação 7) pode determinar a influência que o pH e o pK_a exercem sobre a ionização de moléculas:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (7)$$

onde o valor de pK_a reflete o pH em que as concentrações iônicas se igualam às do ácido livre, considerando um ácido fraco monoprotóico. Neste caso, é possível que exista um valor de pH máximo (pH_{max}) no qual a totalidade do fármaco estaria em uma única forma (i.e., concentração máxima) em relação à outra (ALLEN; ANSEL, 2013, p. 104–6). Como exemplo, ácidos fracos estariam completamente ionizados em pHs elevados. Para calcular a solubilidade máxima (S_{max}) em um determinado pH, considerando as concentrações máximas do sal ($[A^-]_{max}$) ou ácido livre ($[HA]_{max}$) as seguintes equações (Equações 8 e 9) devem ser levadas em consideração no caso de ácidos livres e seus sais (CHOWHAN, 1978):

$$S_{max, \text{ácido}} (pH < pH_{max}) = [HA]_{max} + [A^-] = [HA]_{max}(1 + 10^{pH-pK_a}) \quad (8)$$

$$S_{max, \text{sal}} (pH > pH_{max}) = [A^-]_{max} + [HA] = [A^-]_{max}(1 + 10^{pK_a-pH}) \quad (9)$$

No caso de bases, o S_{max} pode ser expresso das seguintes formas (Equações 10 e 11):

$$S_{max, \text{base}} (pH > pH_{max}) = [B]_{max} + [BH^+] = [B]_{max}(1 + 10^{pK_a-pH}) \quad (10)$$

$$S_{max, \text{sal}} (pH > pH_{max}) = [BH^+]_{max} + [B] = [BH^+]_{max}(1 + 10^{pH-pK_a}) \quad (11)$$

onde [B] representa a forma da base livre, $[BH^+]$ a forma de sal, $[B]_{max}$ e $[BH^+]_{max}$ as concentrações máximas da forma de base livre e de sal, respectivamente (KRAMER; FLYNN, 1972).

Este é um princípio explorado com bastante frequência em formulações farmacêuticas líquidas, como as parenterais, além de servir como base para escolha dos contraíons necessários à formação dos sais, sua solubilidade e a forma que estarão em um determinado pH (SERAJUDDIN, 2007). Entretanto, fármacos são frequentemente encontrados como ácidos ou bases fracas e podem necessitar de valores de pH fora dos limites fisiológicos ou que podem prejudicar a formulação por problemas de estabilidade com excipientes farmacêuticos (ALLEN; ANSEL, 2013, p. 104–6). Esta limitação apresenta a necessidade de formas alternativas para incremento de solubilidade, as quais estão sendo exploradas na tecnologia farmacêutica moderna.

2.2.2 Redução do tamanho de partícula

O papel do tamanho de partículas é de grande importância para a solubilidade cinética, mais particularmente para a taxa de dissolução. Esta propriedade pode ser melhor compreendida ao analisarmos a equação de Noyes-Whitney (Equação 12) (NOYES; WHITNEY, 1897), a qual relaciona fatores importantes que determinam a taxa de dissolução (J):

$$J = \frac{dC}{dt} = KA(C_s - C) \quad (12)$$

onde K é uma constante, A é a área superficial das partículas, C_s a solubilidade de saturação do fármaco e C é a concentração no meio de dissolução em um tempo t . É possível notar que ao aumentar o valor de A (i.e., reduzindo o tamanho de partícula), por ser tratar de um multiplicador direto do produto na equação, haverá um acréscimo de J . A proporção na qual o tamanho de partícula e a área superficial podem afetar a solubilidade está descrita conforme a Equação 13 a seguir:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma V}{2,303RT r} \quad (13)$$

onde S é a solubilidade das partículas pequenas e S_0 a solubilidade das partículas grandes, γ é a tensão superficial, V é o volume molar, R é a constante dos gases, T é a temperatura e r é o raio das partículas pequenas (ALLEN; ANSEL, 2013, p. 103, 188–9, 193).

A importância do tamanho de partícula como um dos fatores determinantes para a taxa de dissolução direcionou a atenção de pesquisadores para o desenvolvimento de micro e nanopartículas, explorando o potencial da área superficial como estratégia para o incremento de solubilidade. Este, no entanto, muitas vezes acaba não sendo suficiente para reverter boa parte das situações nas quais fármacos pouco solúveis se encontram, além de problemas de estabilidade e homogeneidade serem frequentes neste tipo de estratégia.

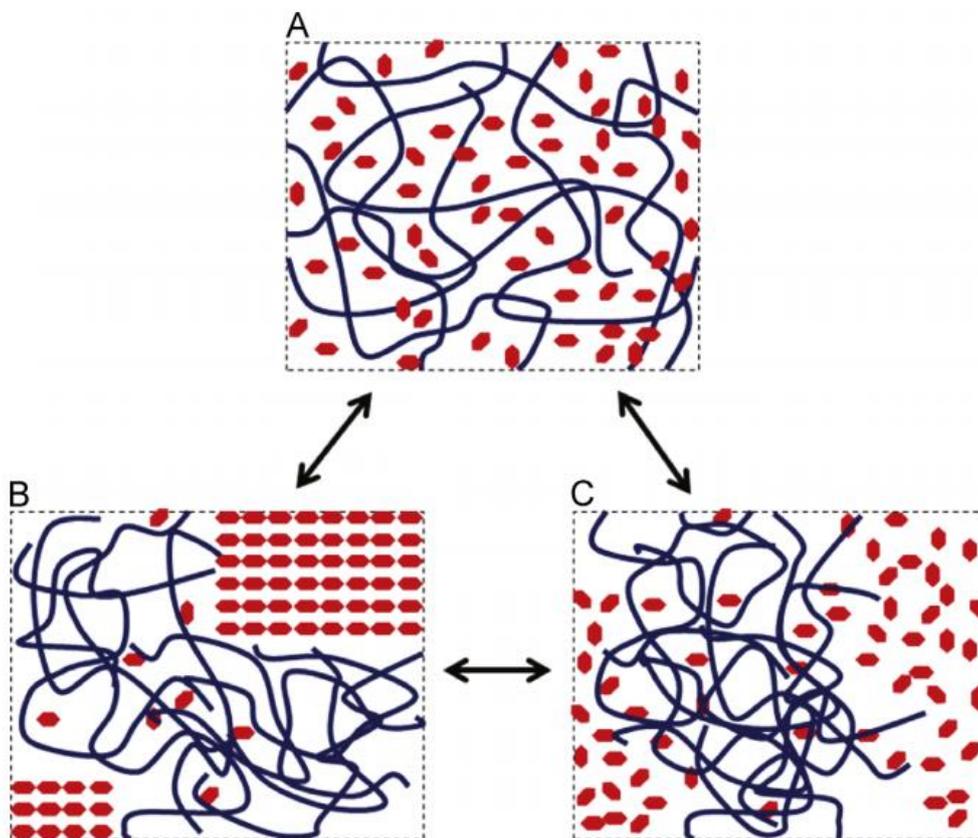
2.2.3 Dispersões sólidas amorfas

2.2.3.1 Definição e classificação

Em um contexto farmacêutico, dispersões sólidas são um sistema de liberação no qual um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) está disperso em uma matriz carreadora, geralmente polímeros solúveis (HUANG; DAI, 2014). De acordo com a evolução das dispersões sólidas, os carreadores passaram desde matrizes cristalinas (ex. polietilenoglicol, uréia), as quais exibiam liberação mais lenta, até as atuais matrizes amorfas amplamente empregadas em tecnologia de dispersões sólidas (ex. polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose). Por este motivo, o termo dispersões sólidas amorfas (DSA) é frequentemente empregado para se referir a este sistema de liberação de fármacos.

A mistura entre o fármaco (soluto) e o carreador (solvente) pode acontecer em vários níveis, dependendo do grau de interação e homogeneidade do sistema (Figura 4). Em uma situação ideal, o fármaco encontra-se completamente no estado amorfo, disperso de maneira homogênea, apresentando interações com o carreador que o impedem de recrystalizar no estado sólido (Figura 4A). A esta situação, comumente emprega-se o termo solução sólida.

Figura 4 – Organizações de uma dispersão sólida. (A): a organização ideal de uma dispersão sólida amorfa, também denominada solução sólida. (B): dispersão sólida cristalina, com aglomerados de cristais do fármaco dispersos na matriz polimérica. (C): sistema fármaco-polímero contendo domínios de fármaco amorfo dispersos na matriz polimérica.



Fonte: Extraído de Huang e Dai (2014).

Dependendo das condições de obtenção, afinidade do fármaco pelo polímero, entre outros aspectos, uma dispersão sólida pode ainda ser encontrada na forma de cristais dispersos na matriz polimérica (Figura 4B), sendo frequentemente considerada a pior forma de dispersão sólida por apresentar limitações dos benefícios e estabilidade do sistema de liberação. Adicionalmente, aglomerados de fármaco amorfo podem ser encontrados dispersos na matriz polimérica, sendo esta a forma mais encontrada de dispersão sólida na literatura (Figura 4C).

2.2.3.2 Amorfização e incremento de solubilidade

Um fármaco no estado sólido pode apresentar-se de duas maneiras: em forma de cristais ou amorfo. Alguns IFAs, ainda, tem a capacidade de se apresentar em diferentes formas de cristais, dependendo das condições na qual ocorreu a cristalização. A esta propriedade, dá-se o nome de polimorfismo (ALLEN; ANSEL, 2013, p. 154–155). Além das características químicas intrínsecas da molécula, a forma como um fármaco se encontra no estado sólido é de extrema importância para determinação de sua solubilidade em um dado sistema solvente.

De maneira geral, um fármaco no estado amorfo possui maior solubilidade cinética. Isto porque a forma amorfa do fármaco (i.e., ausente de organização cristalina) é caracterizada por um estado metaestável na qual a energia livre é consideravelmente maior do que sua forma cristalina, criando uma força que age no sentido da solubilização, gerando supersaturação. Para melhor compreender a magnitude na qual esta diferença de solubilidade se dá entre a forma cristalina e amorfa de um fármaco, a Equação 14 pode ser considerada:

$$\frac{\sigma^{amorfo}}{\sigma^{cristal}} = e^{\frac{\Delta G}{RT}} \quad (14)$$

onde $\sigma^{amorfo}/\sigma^{cristal}$ representa a relação entre a solubilidade da forma amorfa e cristalina, ΔG é a diferença de energia livre entre as formas amorfa e cristalina, R é a constante universal dos gases e T é a temperatura em Kelvin (ALONZO et al., 2010; HANCOCK; PARKS, 2000). A equação de Hoffman (Equação 15) pode ser utilizada para calcular a diferença de energia livre (HOFFMAN, 1958):

$$\Delta G = \frac{\Delta H_f \times \Delta T \times T}{T_m^2} \quad (15)$$

onde ΔH_f é a entalpia de fusão, T é a temperatura, T_m é a temperatura de fusão, ΔT é $T_m - T$.

Desta perspectiva, pode-se observar que o acréscimo na ΔG ocasiona aumento na relação entre as solubilidades da forma amorfa e cristalina de um fármaco. Esta compreensão também é expansível para polimorfos de um mesmo fármaco, garantindo a possibilidade de um polimorfo apresentar mais solubilidade que outro.

2.2.3.3 Perfil de dissolução de dispersões sólidas amorfas

A forma como uma DSA libera o fármaco em contato com o meio de dissolução é diretamente afetada por características do carreador, principalmente sua solubilidade aquosa. Polímeros solúveis tem sido a matriz mais comum para a obtenção de DSAs, uma vez que estes costumam apresentar ganhos significativos na taxa de dissolução, exibindo rápida velocidade de liberação (ALONZO et al., 2010). Ao observar a equação de Noyes-Whitney (Equação 12) modificada pelo modelo de camada de difusão de Nernst-Brunner (Equação 16) (NERNST, 1904), é possível compreender como a cinética de dissolução pode afetar a absorção oral de fármacos pouco solúveis:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD}{h} (C_s - C) \quad (16)$$

onde C é a concentração de fármaco dissolvido no tempo t , A é a área superficial da interface entre partículas do fármaco e o meio de dissolução, D é o coeficiente de difusão do fármaco. O termo $(C_s - C)/h$ refere-se ao gradiente da concentração na superfície das partículas de fármaco (C_s) e a concentração no meio de dissolução (C) entre a espessura da camada de difusão (h).

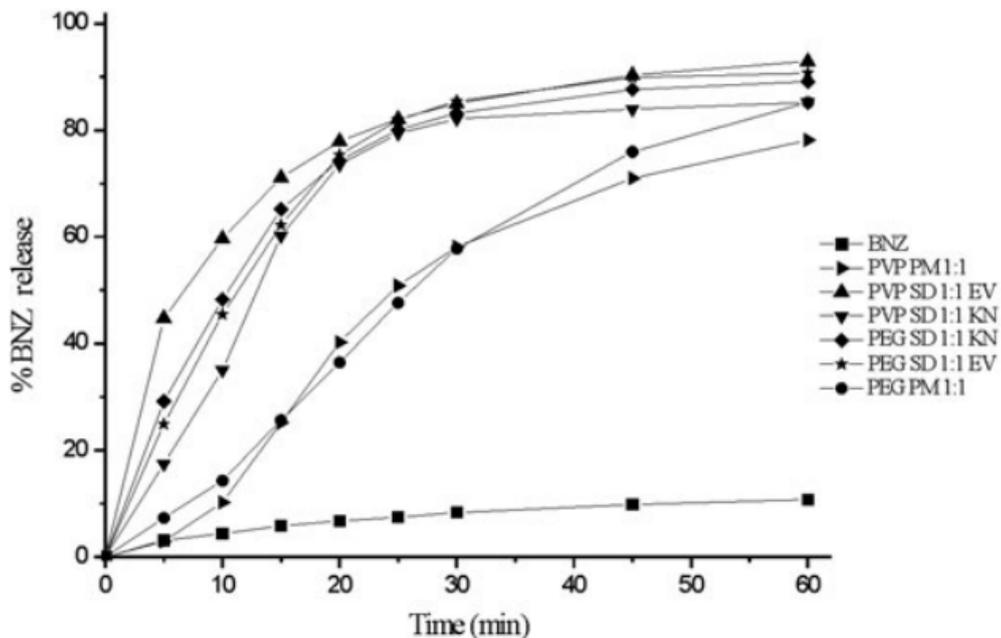
Este modelo de cinética implica que partículas do fármaco se dissolvem em um filme delgado (h) formando solução supersaturada (C_s). A transferência das partículas entre esta solução para o meio de dissolução se dá através da passagem por esta camada. Desta forma, entende-se que o ganho no gradiente $(C_s - C/h)$ aumenta consideravelmente a taxa de dissolução (SERAJUDDIN, 2007).

Em condições de dissolução do tipo *sink*, onde o valor de C é desprezado, a taxa de dissolução é diretamente proporcional a A e C_s (em um teste de dissolução, h refere-se à hidrodinâmica de agitação). Isto explica o ganho na taxa de dissolução quando há redução no tamanho de partícula (i.e., aumento da área superficial A) e aumento na solubilidade cinética (C_s), como acontece com DSAs (SUN; LEE, 2015c)

Trabalhos pioneiros, como os de Sekiguchi e Obi (1961), Sekiguchi, Obi e Ueda (1964),

Goldberg, Gibaldi e Kanig, (1966a, 1966b), Simonelli, Mehta e Higuchi (1969, 1976) tiveram suas matrizes testadas em condições de dissolução do tipo *sink*, onde o volume do meio de dissolução é até 10 vezes superior ao necessário para solubilizar todo o fármaco contido no sistema. Esta condição privilegiou o acréscimo na taxa de dissolução que existe em DSAs formadas com polímeros solúveis, uma vez que a liberação se dá de maneira rápida, quando comparada ao fármaco no estado cristalino (Figura 5). Isto criou uma atmosfera científica onde o critério essencial para considerar o incremento de solubilidade seria a elevada taxa de dissolução. De fato, a indústria endossou a ideia de liberação rápida de DSAs em vários produtos empregando polímeros solúveis como a polivinilpirrolidona (PVP) (Casemet[®]), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (Sporanox[®], Prograf[®]), polivinilpirrolidona-vinilacetato (PVP/VA) (Keletra[®], Novir[®]) entre outros (SUN; LEE, 2015c).

Figura 5 – Perfis de dissolução sob condição *sink* de dispersões sólidas (SD) obtidas por evaporação de solventes (EV) e maceração (KN) de benzidazol (BNZ) com polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG), assim como as misturas físicas (PM).



Fonte: Extraído de Lima et al. (2011).

2.2.3.4 Nucleação, recristalização e dissolução non-sink

Ao considerar a forma termodinâmica metaestável de materiais amorfos, pesquisadores verificaram que a cinética de dissolução das DSAs apresentava uma grande tendência a sofrer queda de concentração ao longo do tempo. Isto acontece porque a recristalização fornece uma

maneira de reduzir a alta energia encontrada em formas amorfas metaestáveis, como aquelas que são obtidas em sistemas de liberação como as DSAs (RODRÍGUEZ-HORNEDO; MURPHY, 1999). A cristalização é um processo de duas etapas, apesar de acontecerem simultaneamente em condições reais. O primeiro evento é o de nucleação, que promove o início da auto-organização para estrutura mais estável; o segundo é o de crescimento do cristal, onde temperaturas mais elevadas são necessárias (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).

Este fato colocou em questionamento o ganho real de solubilidade que há em sistemas amorfos. Se soluções supersaturadas (i.e., acima da C_s do fármaco) não puderem ser mantidas durante tempo hábil para que hajam ganhos de biodisponibilidade, então a utilização de materiais amorfos como as DSAs perderia o sentido (ALONZO et al., 2010).

Para observar a nucleação e recristalização de sistemas amorfos, alguns pesquisadores testaram suas DSAs em dissolução do tipo *non-sink*. Ao contrário da condição *sink*, onde o único objetivo é o de observar a taxa de dissolução, a dissolução *non-sink* possibilita verificar a taxa de geração de supersaturação em função da dissolução. Uma vez acima da C_s durante a dissolução, é possível observar a cinética de recristalização e avaliar o ganho real de solubilidade cinética – ou seja, a capacidade do sistema de liberação em manter concentrações supersaturadas do fármaco antes de recristalizar.

Em termos gerais, a dissolução *non-sink* é um teste no qual a dose introduzida no meio de dissolução é capaz de produzir uma concentração teórica de fármaco acima de sua C_s . Em outras palavras, é um modelo no qual a supersaturação do fármaco permite que os eventos de nucleação e recristalização aconteçam e procedam de maneira semelhante ao que acontece em condições gastrointestinais de volume mais limitado (SUN; LEE, 2015b).

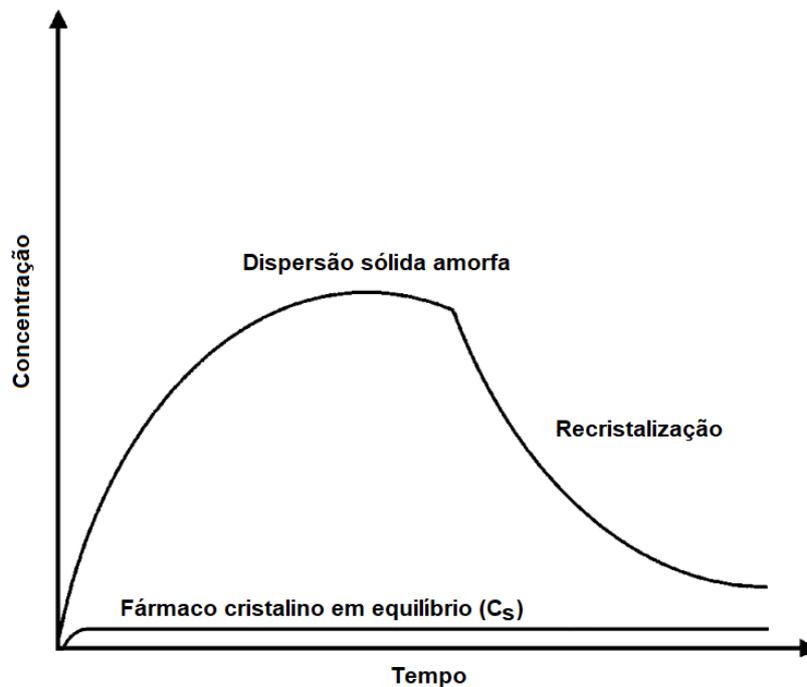
Para caracterizar uma dissolução *non-sink*, Sun, Ju e Lee (2012) criaram o índice adimensional denominado *Sink Index* (SI) (Equação 16), o qual reflete o quão distante a dissolução está da condição *sink*.

$$SI = \frac{C_s \times V}{(Dose)} \quad (17)$$

onde C_s é a concentração de saturação do fármaco, V é o volume do meio de dissolução e Dose a quantidade total de fármaco contido no sistema introduzido para teste. Para facilitar o entendimento, um SI de 10 representa a condição *sink* ideal, onde a Dose utilizada produz uma concentração 10 vezes abaixo da C_s do fármaco; ou ainda, o volume utilizado é 10 vezes o necessário para solubilizar todo fármaco contido no sistema (SUN; JU; LEE, 2012).

Através da dissolução *non-sink* foi possível verificar a nucleação e recristalização de DSAs formuladas com polímeros solúveis (Figura 6). Ao formar solução supersaturada, o fármaco entra em um estado de desequilíbrio termodinâmico, onde a forma de alta energia passa a ser predominante em relação às formas mais estáveis no meio. O intervalo da solubilidade cinética localiza-se numa janela onde a concentração está acima da C_s , mas abaixo do limiar crítico de supersaturação, onde a recristalização acontece de forma rápida e descontrolada. Esta janela é denominada zona metaestável, e compreende a área na qual não há forças para a nucleação acontecer (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016; SUN; LEE, 2015c).

Figura 6 – Esquema de dissolução *non-sink* de DSA e fármaco cristalino.

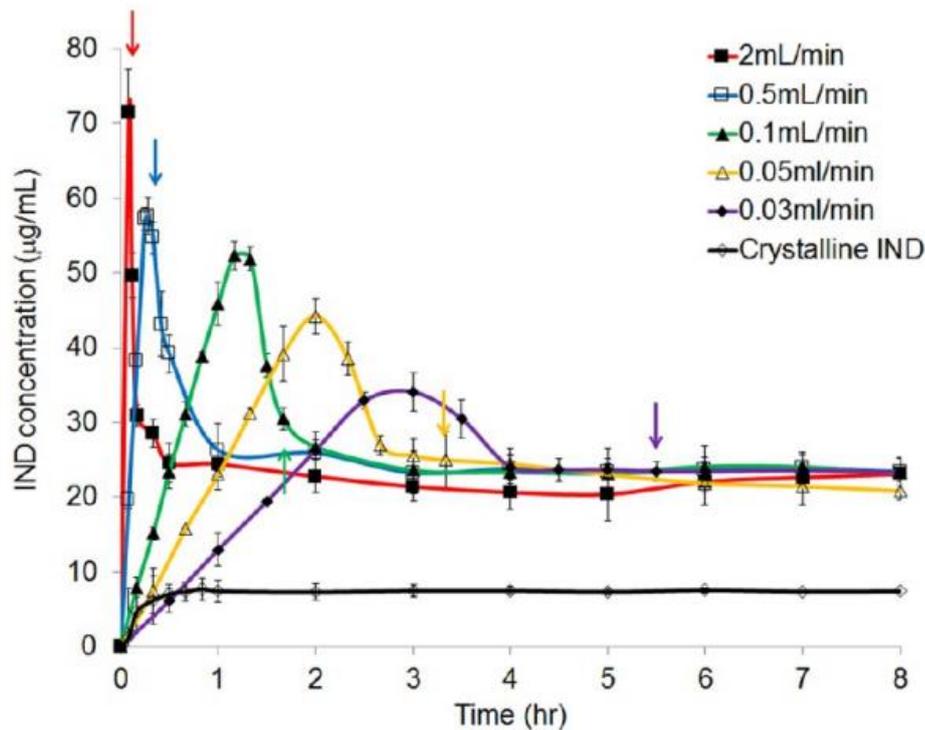


Fonte: Adaptado de Guzmán et al. (2007)

Em 2013, Sun e Lee, em seu trabalho intitulado “*Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: effect of rate of supersaturation generation*” demonstraram que a velocidade na qual a solução supersaturada é formada durante a dissolução representa um importante fator determinante para a recristalização. Através de experimentos de infusão com indometacina (Figura 7) e outros dois fármacos, onde a velocidade de entrada do fármaco (*drug input*) no meio de dissolução era controlada, foi possível verificar uma relação direta entre a velocidade de entrada do fármaco (que representa a taxa de geração de supersaturação) e a

velocidade de recristalização, onde a recristalização aconteceu de maneira muito mais rápida ao infundir fármaco numa taxa maior.

Figura 7 – Perfis de solubilidade cinética experimental de indometacina (IND) como uma função da geração de supersaturação atingida com diferentes velocidades de infusão (0,03 – 2 mL/min) de 20 mg (*Sink Index* = 0,1) comparados com o fármaco cristalino. As setas coloridas indicam o término da infusão.



Fonte: Extraído de Sun e Lee (2013).

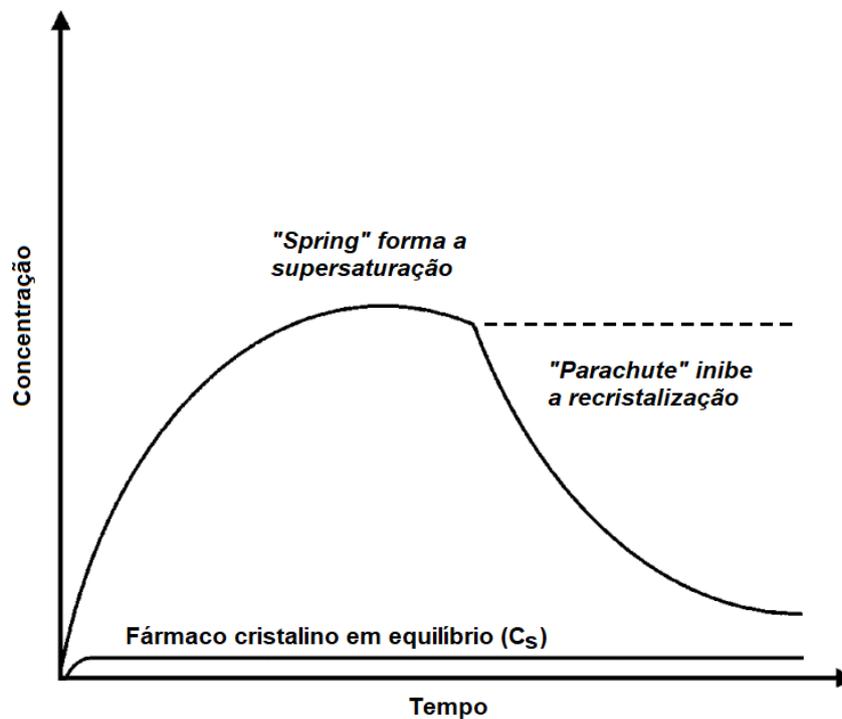
Apesar de não serem os primeiros a observar esta tendência de comportamento, a constatação auxiliou a racionalizar o fato de que sistemas de liberação amorfos como as DSAs formados por carreadores de liberação rápida (solúveis) tendem a recristalizar de maneira mais acentuada, limitando o ganho de solubilidade cinética inicialmente planejado para estes sistemas.

2.2.3.5 Inibidores da recristalização e a abordagem “spring and parachute”

Tipicamente, o perfil de liberação de sistemas amorfos sob condição *non-sink*, ao testar a solubilidade cinética, revela o efeito que carreadores solúveis têm de inibir ou retardar a recristalização. Esta abordagem está baseada nos elementos de “*spring*” e “*parachute*” que, em termos gerais, representam o ganho inicial de solubilidade da forma de alta energia do fármaco (*spring*) encontrado em sistemas de liberação amorfos e a utilização de um carreador capaz de

retardar o processo de recristalização (*parachute*), como representado na Figura 8 (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012).

Figura 8 – Esquema que representa a abordagem do “*spring*” e “*parachute*”. A linha tracejada demonstra o efeito do inibidor da recristalização (*parachute*) sobre a supersaturação e consequente ganho de solubilidade cinética.



Fonte: Adaptado de Guzmán et al. (2007)

O motivo pelo qual polímeros tem a capacidade de retardar a recristalização e funcionar como um “*parachute*” para sistemas amorfos envolve o efeito estabilizador que matrizes poliméricas tem sobre fármacos no geral, tanto no estado sólido quanto durante a dissolução. O aumento da estabilidade envolve diversos aspectos termodinâmicos e das interações fármaco-polímero e polímero-solvente; entre eles, o aumento da temperatura de transição vítrea, a redução da mobilidade molecular, a intensidade das interações fármaco-polímero e a redução na tensão superficial entre fármaco-solvente (SHAH et al., 2014).

No contexto da dissolução, a redução da mobilidade molecular e a redução na tensão superficial entre fármaco-solvente podem ser destacadas como os dois principais aspectos que estabilizam soluções supersaturadas por mais tempo antes de haver recristalização. Polímeros solúveis tipicamente tem a capacidade de reduzir a tensão existente na interface fármaco-solvente, aumentando a barreira de energia que necessariamente deve ser quebrada para que haja a nucleação. Ainda, alguns polímeros promovem o aumento da viscosidade, reduzindo a

mobilidade molecular necessária para que haja o crescimento do cristal (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).

As possibilidades criadas pelos efeitos inibidores da recristalização de alguns excipientes promoveram preocupação, por parte de pesquisadores, com o padrão “*spring and parachute*”. A questão reside no grau e extensão da supersaturação desejada; quanto maiores estes elementos forem necessários para produzir incremento de absorção, mais instável o sistema é durante a dissolução e mais frequente sua perda de eficácia pela recristalização (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012).

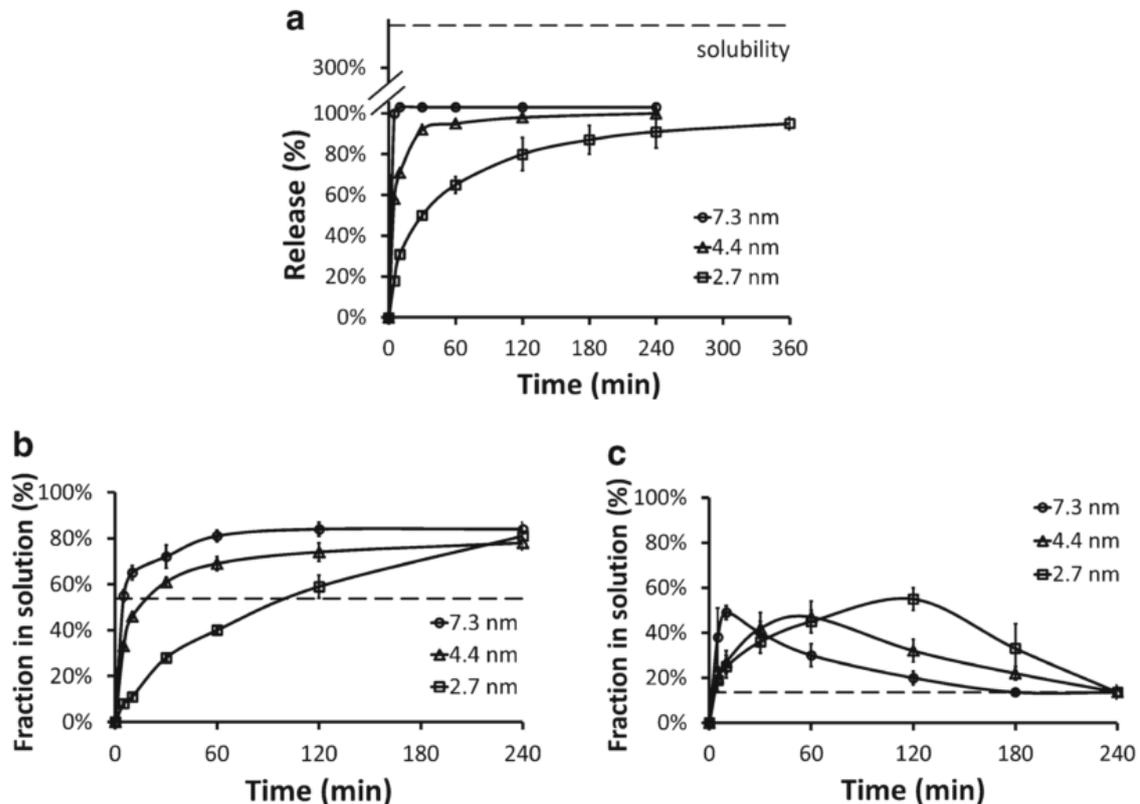
Em 2012, Augustijns e Brewster descreveram a situação com a ideia de que a rápida dissolução *in vitro* não necessariamente produz melhor performance *in vivo*, em um trabalho com título de *Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough*. Já em 2015, Sun e Lee publicaram um trabalho integrativo na *American Association of Pharmaceutical Scientists* intitulado *Haste makes waste: the interplay between dissolution and precipitation of supersaturating formulations*, no qual os autores descrevem diversos aspectos envolvidos entre a correlação *in vitro/in vivo* da dissolução *non-sink* de sistemas de liberação amorfos, muitos deles resumidos e citados neste referencial.

2.2.3.6 Carreadores insolúveis e o caso da sílica mesoporosa ordenada

Como discutido nas sessões anteriores, a supersaturação promove um incremento de solubilidade cinética que, de acordo com princípios de transferência de massas, acomete em aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. Porém, se por um lado a supersaturação é desejada para causar este efeito, por outro ela pode ocasionar recristalização. Neste sentido, pode-se entender que a liberação deve ser ajustada para uma supersaturação ideal, prolongando a zona metaestável onde a nucleação e a recristalização ainda não acontecem.

A utilização de carreadores insolúveis parte do princípio explanado na sessão anterior de que a liberação rápida nem sempre está associada com aumento de biodisponibilidade. Com base nisto, Van Speybroeck et al. (2010) desenvolveu um sistema de liberação baseado em sílica mesoporosa ordenada (SMO) para liberação de fenofibrato, um fármaco classe II no SCB. Para testar diferentes velocidades de liberação *in vitro* e sua correlação com a biodisponibilidade *in vivo*, os pesquisadores produziram SMO com tamanhos de poro variados (nota: SMO é um carreador insolúvel) e testaram em diferentes condições de dissolução. O comportamento das dissoluções *in vitro* em diferentes SI pode ser observado na Figura 9.

Figura 9 – Perfil de dissolução *in vitro* de fenofibrato amorfo liberado pelo sistema de liberação de sílica mesoporosa ordenada com tamanhos de poro de 7,3, 4,4 e 2,7 nm com *Sink Index* (SI) de **a** SI = 3,56, **b** SI = 0,538 e **c** SI = 0,136, calculados com a Equação 12. Linhas tracejadas representam a C_s do fenofibrato no meio de dissolução respectivo de cada teste.



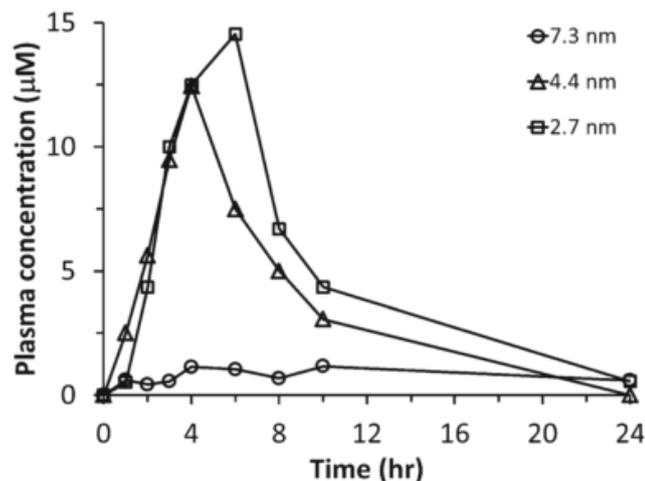
Fonte: Adaptado de Van Speybroeck et al. (2010, apud SUN; LEE, 2015c)

De acordo com os experimentos de dissolução executados, pode-se notar a mudança no comportamento de solubilidade cinética em função dos SI testados. A Figura 9a demonstra, como já seria esperado, que o sistema com maior tamanho de poro (7,3 nm) possui a maior velocidade de dissolução, seguido pela SMO com tamanhos de poro 4,4 e 2,7 nm. Nesta situação (SI = 3,56), a dissolução encontra-se em condição *sink*, uma vez que a concentração máxima teórica se encontra 3,56 vezes acima da C_s do fármaco, não sendo possível visualizar redução nas concentrações durante a dissolução devido a eventos de nucleação e recristalização. Em um valor de SI menor (0,538), a dissolução atinge frações da concentração teórica máxima (Figura 9b), chegando a valores próximos de 80% de liberação, considerando a massa total de fármaco inserida para teste; neste caso, ainda não se visualiza a recristalização no tempo testado (240 min). Já para o menor valor de SI (0,136), é notável a queda de concentração em relação ao tempo, caracterizando a cinética de recristalização presente em sistemas amorfos (Figura 9c). Neste último caso, destaca-se o fato de que a velocidade de recristalização é mais acentuada no sistema que possui maior taxa de dissolução (7,3 nm), sendo característico uma menor área

sob a curva (AUC) para o sistema com 7,3 nm de tamanho de poro e maior AUC para o sistema com 2,7 nm. Sendo assim, o sistema com menor velocidade de liberação *in vitro* possui maior potencial de sustentar concentrações supersaturadas do fenofibrato (VAN SPEYBROECK et al., 2010).

Ainda no mesmo trabalho, experimentos *in vivo* foram realizados para testar a cinética de absorção do fenofibrato das SMOs preparadas (Figura 10). É notável a maior AUC atingida pelos sistemas com menor tamanho de poro. Isto evidenciou o fato de que uma maior sustentação da supersaturação na dissolução *non-sink* atingida pelo sistema com menor velocidade de liberação possuiu melhor performance *in vivo* nas condições testadas (VAN SPEYBROECK et al., 2010).

Figura 10 – Perfil de liberação *in vivo* das concentrações plasmáticas em relação ao tempo de fenofibrato incluído em sílica mesoporosa ordenada (SMO) de diferentes tamanhos de poro (2,7, 4,4, 7,3 nm).



Fonte: Adaptado de Van Speybroeck et al. (2010, apud SUN; LEE, 2015c)

A relação entre a dissolução *non-sink* do sistema insolúvel com a performance *in vivo* motivou a pesquisa de novas soluções baseadas em carreadores insolúveis capazes de sustentar a supersaturação por mais tempo. De fato, os polímeros insolúveis empregados para obtenção de DSAs sempre receberam menor atenção científica.

Adicionalmente, Sun, Ju e Lee (2012) desenvolveram uma DSA empregando hidrogel reticulado, utilizando indometacina como fármaco modelo. Com este sistema insolúvel, os pesquisadores demonstraram uma maior sustentação da supersaturação em dissolução *non-sink* em comparação com DSAs formuladas com polímeros solúveis como PVP e HPMC. Já em 2015, o mesmo grupo de pesquisa expandiu a compreensão sobre a forma como carreadores insolúveis liberam fármacos durante a dissolução, associando o mecanismo envolvido a uma

difusão matricial não-linear (SUN; LEE, 2015a).

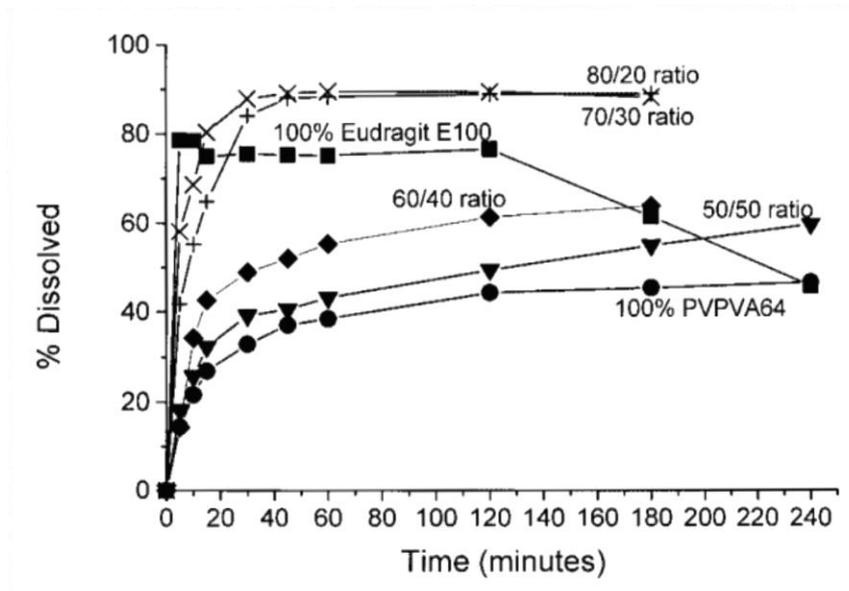
2.3 DISPERSÕES SÓLIDAS TERNÁRIAS

Historicamente, a utilização de mais de um polímero em DSAs parte do princípio da combinação de propriedades individuais de cada um. Considerando as necessidades modernas de um polímero ideal, como boa interação com o fármaco, capacidade de liberar o fármaco em concentrações terapêuticas, evitar ou retardar a recristalização durante a dissolução e promover aumento da estabilidade de bancada, é de grande dificuldade encontrar um único polímero que satisfaça todos os pontos. Com base neste cenário, a pesquisa de combinações de polímeros para obtenção de DSAs com o objetivo de incremento de solubilidade cinética ganhou recente atenção (MARKS et al., 2014; PAWAR et al., 2016).

Em 2004, Six et al. (2004) prepararam DSAs combinando dois polímeros solúveis: um de rápida dissolução (Eudragit E100) e outro mais lento (PVP/VA64) para liberação de itraconazol (nota: testes de dissolução dos próprios polímeros foram conduzidos de forma a categoriza-los como rápido ou lento). Nos experimentos de dissolução dos sistemas, foi possível observar um resultado preferencial para a combinação em diferentes proporções, quando comparadas ao perfil de dissolução das DSAs formadas com polímeros isolados (Figura 11). A recristalização só foi marcada pela queda de concentração da DSA obtida com 100% Eudragit E100 (maior velocidade de liberação), enquanto a supersaturação foi mantida em níveis mais elevados para a mistura Eudragit E100–PVP/VA64 na proporção de 70:30.

Com uma proposta semelhante, Janssens et al. (2008) caracterizaram DSAs de itraconazol em HPMC 2910 E5 combinando PEG 6000. O grupo avaliou a capacidade do HPMC 2910 E5 de reduzir a cristalinidade do PEG 6000, encontrando uma melhor liberação *in vitro* quando o PEG 6000 foi acrescentado à DSA de itraconazol e HPMC 2910 E5.

Figura 11 – Perfil de dissolução *in vitro* de itraconazol liberado de dispersões sólidas amorfas de Eudragit E100 e PVP/VA64, assim como combinações em diferentes proporções.



Fonte: Extraído de Six et al. (2004)

Já em 2014, Marks et al. (2014) testou diversas combinações de polímeros, incluindo derivados de celulose como HPMC, hidropropilmetilcelulose acetato succinato (HPMCAS), propionato adipato acetato de celulose (CAAdP), butirato acetato carboximetil celulose (CMCAB), PVP e Eudragit E100. Os autores encontraram melhoria na estabilidade das DSAs quando formadas pelos polímeros mais hidrofóbicos, criando a possibilidade da combinação desta propriedade com a da elevada liberação de polímeros solúveis. Ainda, os autores remarcararam a importância da tentativa de combinar propriedades para incremento de solubilidade, notando que o perfil de liberação lento e inviável de carreadores insolúveis pode ser incrementado ao misturar o sistema com polímeros hidrofílicos.

Dispersões sólidas ternárias foram obtidas e avaliadas por Xie e Taylor (2016), trabalho em que os autores verificaram que a substituição de 20% do PVP da DSA com celecoxib, por HPMCAS, ocasionou mudanças significativas no perfil de dissolução. Quando comparadas à dissolução *non-sink* dos sistemas binários contendo só PVP como polímero, as DSAs ternárias apresentaram redução na velocidade de liberação e ausência de recristalização em até 16 h de dissolução.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS E REAGENTES

Poly(1-vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate) (PVP/VA64) foi doado pela VidFarma Indústria de Medicamentos Ltda., sendo originário da BASF. Poly(ethyl acrylate-co-methyl methacrylate-co-trimethylammonioethyl methacrylate chloride (Eudragit[®] RS PO) foi doado pela Evonik Degussa Brasil Ltda. Posaconazol (PCZ) foi doado pelo *PIL Research Group* (Universidade de Toronto, Canada), originário da *ScinoPharm Shanghai Biochemical Technology Ltd.* (Shanghai, China). Todos os outros reagentes foram grau analítico e utilizados imediatamente após a aquisição.

3.2 OBTENÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS E MISTURAS FÍSICAS

3.2.1 Dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias

O preparo das DSAs contendo 20% de PCZ foi realizado através do método de evaporação de solventes. O percentual de PCZ foi estabelecido como nível de segurança para garantir completa amorfização nas matrizes poliméricas, de acordo com estudos anteriores realizados pelo grupo de pesquisa. Acetonitrila (ACN) foi o solvente selecionado, considerando a capacidade de dissolver completamente todos os componentes e ser removido em tempo hábil.

Sistemas binários contendo PCZ–PVP/VA64 ou PCZ–Eudragit[®] RS PO foram preparados dissolvendo completamente cerca de 200 mg de PCZ e 800 mg de polímero em 20 mL de acetonitrila até formar solução límpida (nota: sistemas contendo Eudragit[®] RS PO em qualquer concentração apresentaram leve turbidez branca característica, não apresentando qualquer partícula insolúvel). Em seguida, as soluções foram despejadas em formas de silicone antiaderentes e o solvente foi removido a 60 °C em vácuo durante 4 horas. Os filmes foram retirados parcialmente secos para facilitar a remoção e, em seguida, foram devolvidos para a estufa por mais 24 h a 40 °C em vácuo para completa remoção do solvente. Os filmes foram pulverizados em gral e pistilo de porcelana com auxílio de pequenas quantidades de nitrogênio líquido e a massa obtida foi calibrada em tamiz de 150 µm de tamanho de poro. Sistemas ternários contendo polímeros nas proporções de 8:2, 6:4, 1:1, 4:6 e 2:8 de PVP/VA64–Eudragit[®] RS PO e 20% de PCZ foram preparados conforme descrito anteriormente.

3.2.2 Misturas físicas binárias e ternárias

Misturas físicas (MF) binárias contendo PCZ–PVP/VA64 ou PCZ–Eudragit[®] RS PO foram preparadas misturando 200 mg de PCZ e 800 mg de polímero em tubo Falcon de 15 mL. O tubo foi agitado à mão durante 5 minutos até homogeneizar. MFs ternárias contendo polímeros nas proporções de 8:2, 6:4, 1:1, 4:6 e 2:8 de PVP/VA64–Eudragit[®] RS PO e 20% de PCZ foram preparadas da mesma forma

3.2.3 Doseamento de sistemas e misturas físicas

O teor de PCZ contido nas DSAs e MFs foi determinado dissolvendo 10 mg de cada DSA ou MF (equivalente a 2 mg de PCZ) em 100 mL de ACN, produzindo uma solução de concentração teórica de 20 µg/mL de PCZ. As amostras foram analisadas em um espectrofotômetro Varian Cary[®] 50 UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara, California, US). As absorbâncias foram obtidas em 255 nm e comparadas com as de uma curva analítica de PCZ construída no intervalo de 2,5–30 µg/mL em 7 níveis de concentração. Todas as amostras apresentaram teor de PCZ = 20±0,1% m/m, sendo os desvios considerados desprezíveis para os propósitos do estudo. Desta forma, o teor de PCZ em todas as DSAs e MFs foi considerado 20% para os cálculos posteriores do estudo. A Tabela 1 resume a composição de todas as DSAs e MFs obtidas no estudo, assim como o código utilizado nas sessões futuras para se referir a cada um.

Tabela 1 – Composição percentual de todas as dispersões sólidas amorfas e misturas física obtidas e empregadas no estudo.

		Composição (%)			
	Código	PVP/VA64	Eudragit® RS PO	PCZ	Total
DSA	DSA PVP	80	–	20	100
	DSA EUD	–	80	20	100
	DSA 8:2	64	16	20	100
	DSA 6:4	48	32	20	100
	DSA 1:1	40	40	20	100
	DSA 4:6	32	48	20	100
	DSA 2:8	16	64	20	100
MF	MF PVP	80	–	20	100
	MF EUD	–	80	20	100
	MF 8:2	64	16	20	100
	MF 6:4	48	32	20	100
	MF 1:1	40	40	20	100
	MF 4:6	32	48	20	100
	MF 2:8	16	64	20	100

Fonte: Dados da pesquisa.

3.3 CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO

3.3.1 Difração de raios-x

Análises de difração de raios-x (D-RX) de PCZ, PVP/VA64, Eudragit® RS PO, DSAs e das MFs foram obtidas em difratômetro Siemens X-Ray Diffractometer D5000 (Siemens Electronical Equipment, Toronto, CA), equipado com ânodo de cobre. As amostras foram analisadas no intervalo de ângulo 2θ (grau) de $5-70^\circ$ a uma velocidade de digitalização de $0,02^\circ$ $2\theta/s$, preparadas em suportes de vidro com uma fina camada de material do pó sem solvente.

3.3.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros de infravermelho na região média com transformada de Fourier (IV-TF) de PCZ, PVP/VA64, Eudragit® RS PO, DSAs e MFs foram obtidos em espectrômetro FT-IR Spectrum 400 da PerkinElmer (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, US) sendo os resultados obtidos uma média de 16 varreduras realizadas no intervalo de 650 a 4000 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

3.4 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SATURAÇÃO DE POSACONAZOL

A solubilidade de equilíbrio (ou concentração de saturação, C_s) de PCZ foi determinada através da suspensão de um excesso do fármaco em frascos Erlenmeyer contendo 10 mL de solução tampão HCl no intervalo de pHs entre 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 e 2. As suspensões foram colocadas sob agitação a 150 rpm em incubadora a 37 °C durante 7 dias. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 2200 RCF durante 5 minutos e uma alíquota de 100 μ L (1% do sobrenadante) foi cuidadosamente retirada do sobrenadante e adequadamente diluída com o respectivo tampão para quantificação. As absorbâncias foram obtidas em 255 nm utilizando uma microcubeta de quartzo (10 mm de passo óptico, 500 μ L de volume interno) e comparadas com as de uma curva analítica de PCZ construída no intervalo de 2,5–30 μ g/mL. Experimentos foram realizados em triplicata.

3.5 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO *NON-SINK*

Para avaliar a performance das DSAs em relação à solubilidade cinética de PCZ e a recristalização, o estudo de dissolução foi conduzido em condição *non-sink* em um dissolutor Erweka DT-60 (Erweka, Heusenstamm, DE) com pás adaptadas para um frasco de dissolução reduzido. A massa de sistema utilizada para cada teste foi ajustada de forma a manter um *sink index* (SI) de 0,03, conforme a Equação 17, tomando como base o trabalho de Figueirêdo et al. (2017) e considerando a solubilidade de equilíbrio (C_s) de PCZ determinada experimentalmente (ver sessão 5.2). Este cálculo refletiu em uma dose de 87,87 mg de DSA, sendo 17,57 mg de PCZ + 70,29 mg de polímero, para 20 mL de meio de dissolução tampão HCl pH 2. A concentração teórica máxima de PCZ pode ser calculada como sendo 878,5 μ g/mL. A temperatura do banho foi mantida a 37 °C e a velocidade de agitação das pás à 150 rpm.

Para construir o perfil de dissolução de PCZ liberado pelas DSAs, alíquotas de 200 μ L foram retiradas nos tempos 3, 10, 20, 30 min, 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 24 h e, em seguida, centrifugadas a 2200 RCF durante 5 minutos. Uma alíquota de 60 μ L (30% do sobrenadante) foi cuidadosamente retirada do sobrenadante e adequadamente diluída com o respectivo tampão para quantificação. As absorbâncias foram obtidas em 255 nm utilizando uma microcubeta de quartzo (10 mm de passo óptico, 500 μ L de volume interno) e comparadas com as de uma curva analítica de PCZ construída no intervalo de 2,5–30 μ g/mL. Uma vez que as alíquotas retiradas foram destruídas pelo processo de centrifugação, estas não foram devolvidas para o meio de dissolução (nota: a soma do volume de todas as alíquotas totalizou aproximadamente 10% do

volume do meio de dissolução). Experimentos foram realizados em triplicata.

Após as 24 h de dissolução, os conteúdos dos meios de dissolução foram transferidos para uma Incubadora Shaker de Bancada Ethik (Ethik Technology, São Paulo, BR) em frascos Erlenmeyers selados, onde foram agitados à 150 rpm, 37 °C por mais dois dias.

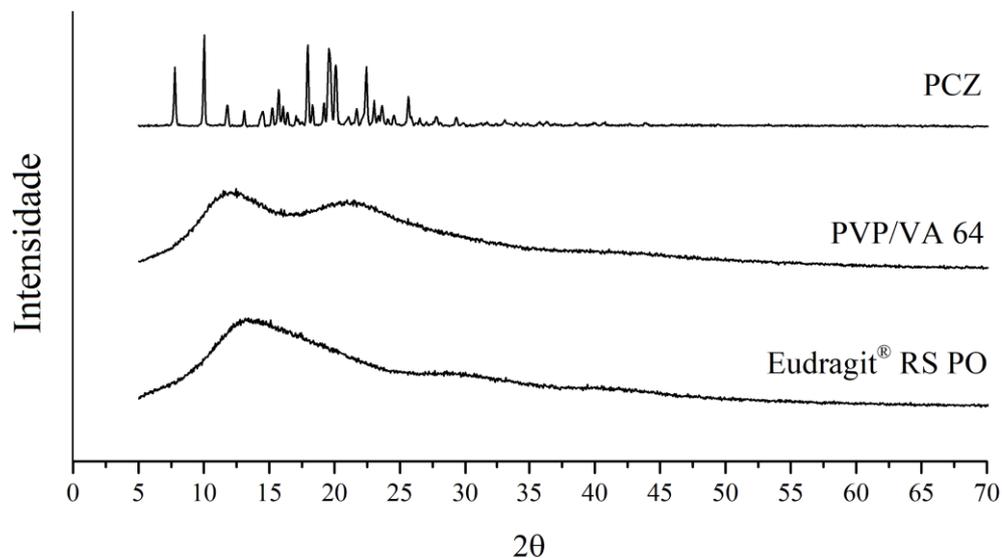
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO

4.1.1 Difração de raios-x

A Figura 12 representa os difratogramas de D-RX obtidos para PCZ, PVP/VA64 e Eudragit® RS PO. O PCZ apresentou perfil cristalino com maiores picos de intensidade relativa (IR) em 7,79, 10,03, 17,96, 19,55, 20,10 e 22,44 °2θ, além de outros menores. Já os polímeros PVP/VA64 e Eudragit® RS PO, por serem amorfos, demonstram ausência de organização cristalina, sendo característico a larga banda ausente de picos aparentes em toda a extensão do difratograma.

Figura 12 – Difratogramas de D-RX de PCZ, PVP/VA64 e Eudragit® RS PO.



Fonte: O Autor (2018).

A distância entre os planos atômicos (d) dos picos de PCZ foi calculada (Tabela 2) a partir da Lei de Bragg (Equação 18), considerando a análise em ânodo de cobre ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), o grau 2θ e o número de ordem $n = 1$.

$$2d \sin \theta = n\lambda \quad (18)$$

Tabela 2 – Principais valores de grau 2θ , distância entre os planos atômicos (d) e intensidade relativa (IR) do difratograma de raios-x de posaconazol

2θ (grau)	d	IR
7,79	11,34	Forte
10,03	8,81	Forte
11,77	7,51	Fraco
13,07	6,77	Fraco
14,52	6,09	Fraco
15,22	5,82	Fraco
15,72	5,63	Médio
16,07	5,51	Fraco
16,42	5,40	Fraco
17,06	5,19	Fraco
17,96	4,93	Forte
18,31	4,84	Fraco
19,21	4,62	Fraco
19,56	4,54	Forte
20,10	4,41	Forte
21,05	4,22	Fraco
21,70	4,09	Fraco
22,45	3,96	Forte
23,05	3,86	Médio
23,35	3,81	Fraco
23,64	3,76	Fraco
24,04	3,70	Fraco
24,54	3,62	Fraco
25,64	3,47	Médio
26,54	3,36	Fraco
27,78	3,21	Fraco
29,33	3,04	Fraco

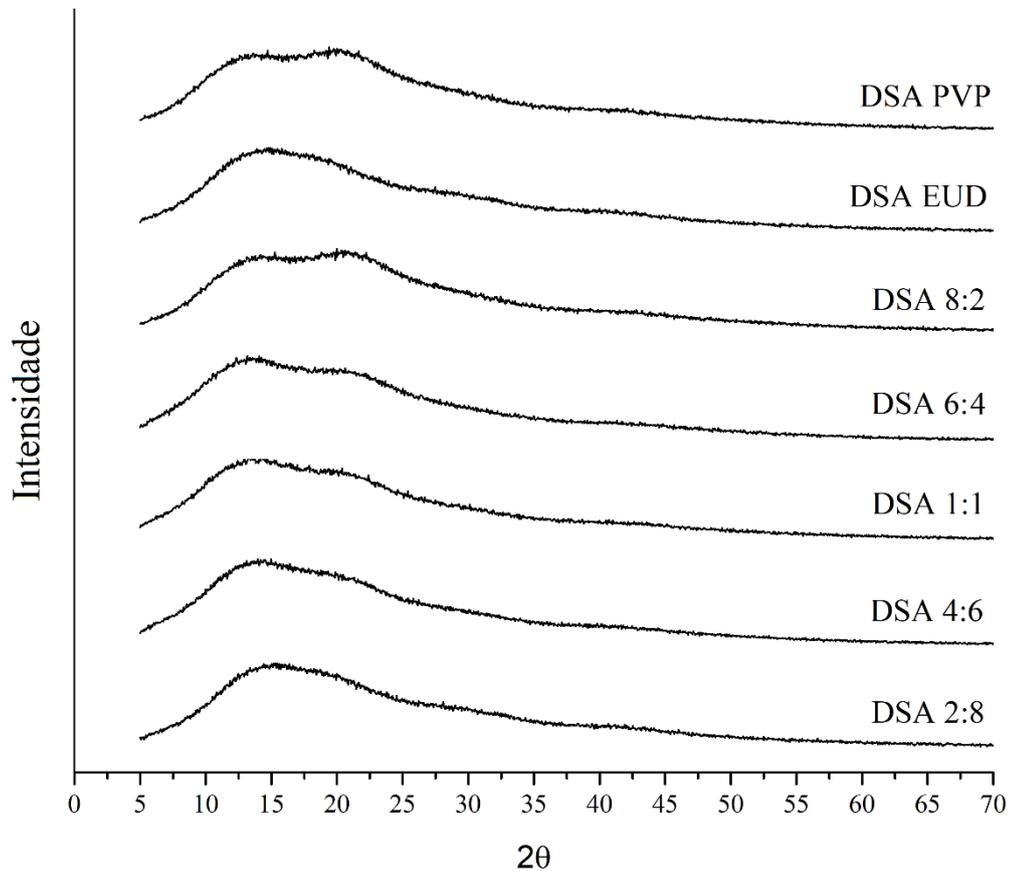
Fonte: Dados da pesquisa.

Os valores de d encontrados neste trabalho caracterizam a sequência do polimorfo I de PCZ, sendo que o PCZ possui 6 formas polimórficas (I, II, III, IV, X e Y) e o polimorfo I é o mais estável (ANDREWS; LEONG; SUDHAKAR, 2005).

Todas as DSAs de PCZ demonstraram ausência de picos e apresentaram-se no estado amorfo, como pode ser evidenciado pela Figura 13. Os difratogramas de todos os sistemas binários e ternários assemelham-se aos dos polímeros, com respeito às proporções de cada componente. Este resultado confirmou que a escolha de 20% de PCZ para todas as DSAs foi adequada do ponto de vista da amorfização, não demonstrando indícios de cristais. Também, o espectro de raios-x das DSAs é indicativo de formação de soluções sólidas, sendo necessária a aplicação de técnicas de caracterização complementares para investigar a ausência de

microcristais.

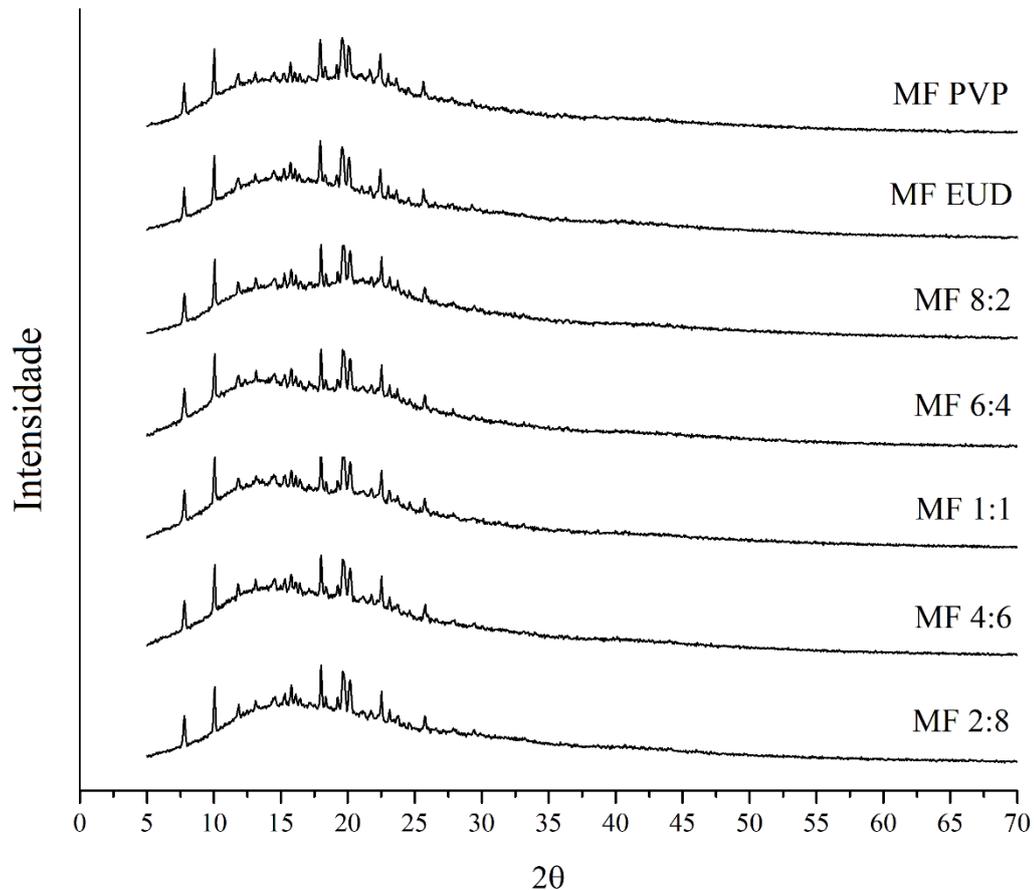
Figura 13 – Padrões de difração de raios-x das dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias utilizadas no estudo.



Fonte: O Autor (2018).

As MFs, por sua vez, apresentaram evidente sobreposição dos raios-x de PCZ e os respectivos polímeros, com respeito às proporções de cada MF (Figura 14). Este comportamento é frequentemente observado em MFs, uma vez que a diferença entre a simples mistura dos componentes e a DSA está no processo de obtenção do último, que envolve a solubilização (i.e., completa desorganização cristalina e consequente solvatação pelas moléculas do solvente) dos componentes, favorecendo interações que, após a remoção do solvente, mantenham o material amorfo.

Figura 14 – Padrões de difração de raios-x das misturas físicas binárias e ternárias utilizadas no estudo.

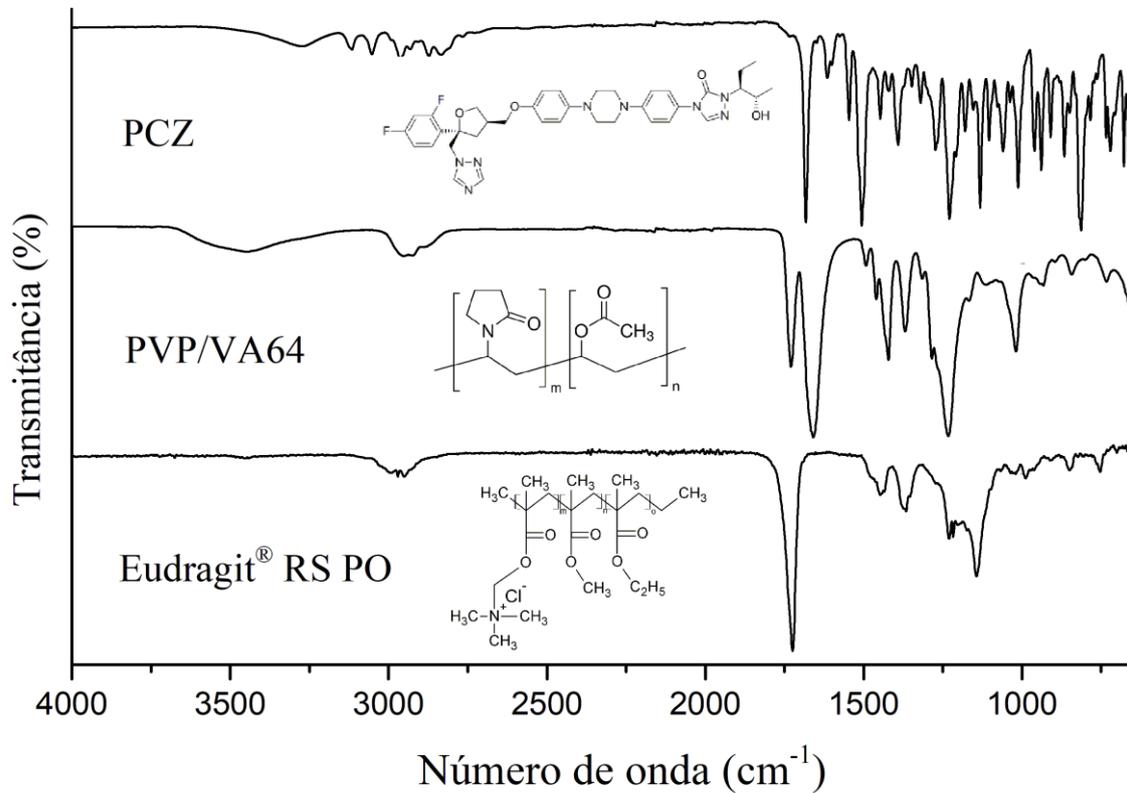


Fonte: O Autor (2018).

4.1.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

A Figura 15 traz o espectro de IV-TF de PCZ, PVP/VA64 e Eudragit® RS PO. O espectro de PCZ exibe sinais em diversos números de onda, considerando sua grande estrutura que possui vários grupos funcionais. Podem ser destacados os sinais da hidroxila axial em 3276 cm^{-1} , CH_2 alifático em 2968 cm^{-1} , $\text{C}=\text{O}$ da amida terciária em 1683 cm^{-1} , $\text{C}=\text{N}$ do núcleo imidazol 1618 cm^{-1} , $\text{C}-\text{N}$ em 1423 cm^{-1} , $\text{C}-\text{H}$ dos anéis aromáticos em 1508 cm^{-1} . Já o PVP/VA64 apresenta principais deslocamentos característicos de $\text{C}=\text{O}$ do éster de vinilacetato em 1730 cm^{-1} e da $\text{C}=\text{O}$ pertencente à γ -lactama presente no núcleo de vinilpirrolidona em 1660 cm^{-1} , além de sinais referentes a ligações $\text{C}-\text{H}$ e $\text{C}-\text{O}$. O IV-TF de Eudragit® RS PO apresenta um forte sinal em 1723 cm^{-1} que está associado a $\text{C}=\text{O}$ dos ésteres de etilacrilato, metilmetacrilato e etilmetacrilato. Ligações $\text{C}-\text{O}$ e $\text{C}-\text{N}$ exibem bandas de deslocamento em 1230 e 1141 cm^{-1} , respectivamente.

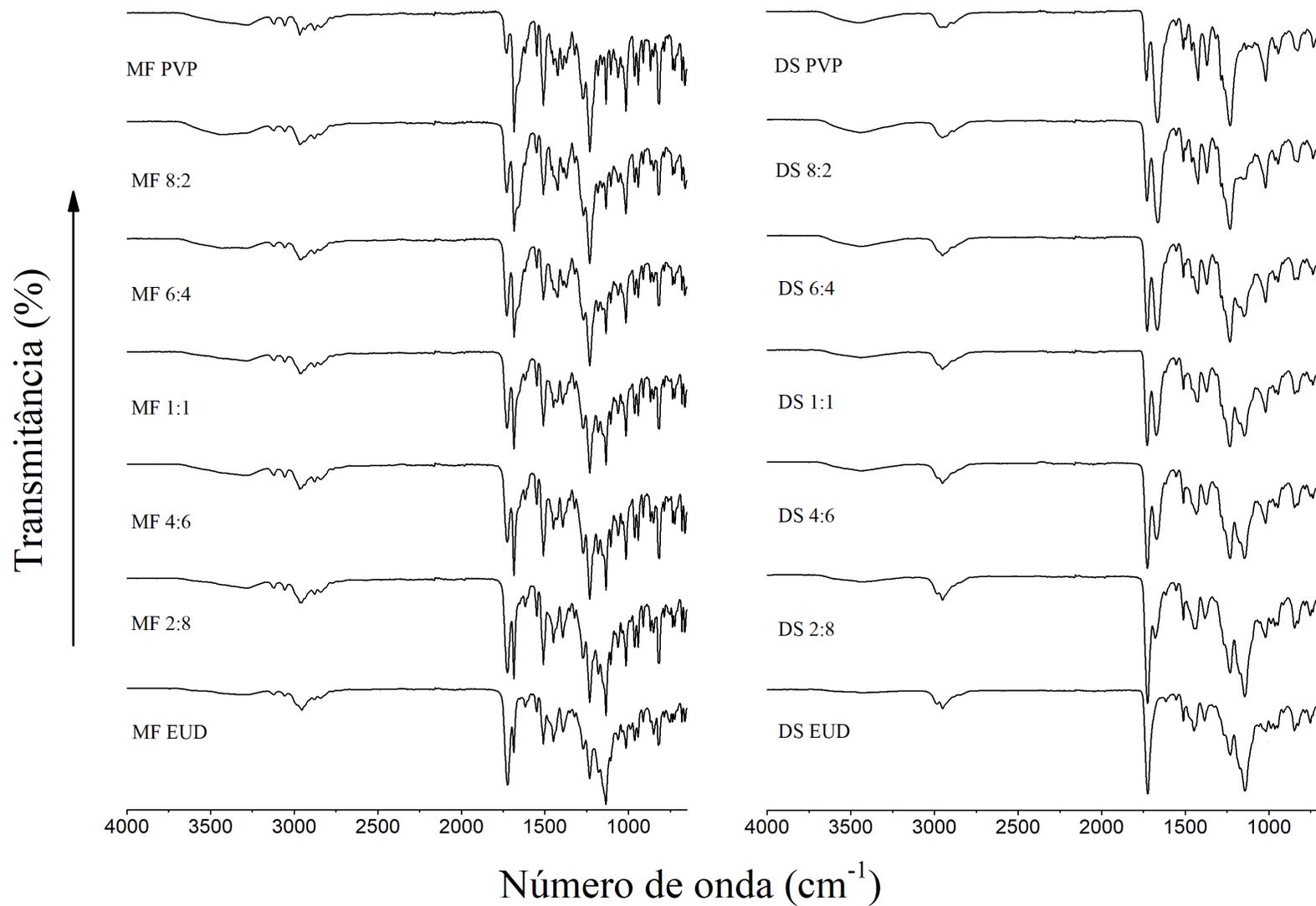
Figura 15 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier de PCZ, PVP/VA64 Eudragit® RS PO.



Fonte: O Autor (2018).

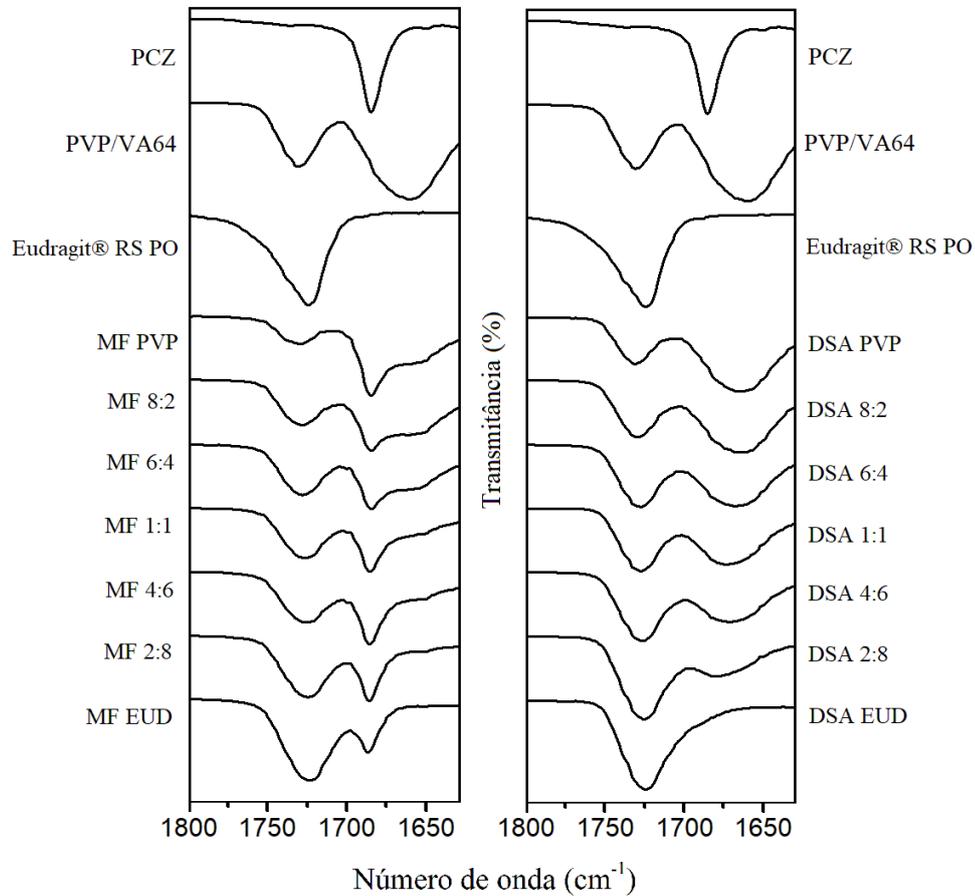
Os espectros de IV-TF das DSAs e MFs são apresentados na Figura 16. Rapidamente nota-se que os espectros das MFs carregam estiramentos característicos dos de PCZ e polímeros, enquanto os das DSAs tem uma similaridade majoritária com os dos polímeros, respeitando as proporções de cada componente nas MFs e DSAs ternárias. Isto se deve principalmente ao fato de que, nas MFs, o fármaco encontra-se exposto e, devido a sua grande estrutura funcionalizada, possui dominância no sinal analítico de IV-TF. Já o espectro de IV-TF das DSAs está em concordância com as análises de D-RX, onde demonstra que o PCZ se encontra confinado na matriz polimérica. Para facilitar esta visualização, um recorte entre 1800–1625 cm⁻¹ é apresentado na Figura 17. Nesta região, nota-se que não é possível visualizar o sinal do fármaco referente a C=O da amida terciária em 1683 cm⁻¹ em todas as DSAs, enquanto que nas MFs o estiramento é bastante evidente.

Figura 16 – Espectros de infravermelho com transformada de Fourier entre 4000–650 cm^{-1} das dispersões sólidas amorfas e misturas físicas utilizadas no estudo.



Fonte: O Autor (2018).

Figura 17 – Análise de IV-TF na região entre 1800-1625 cm^{-1} de PCZ, PVP/VA64, Eudragit® RS PO, MFs e DSAs. Evidencia-se a ausência do sinal de PCZ em 1683 cm^{-1} em todas as DSAs.



Fonte: O Autor (2018).

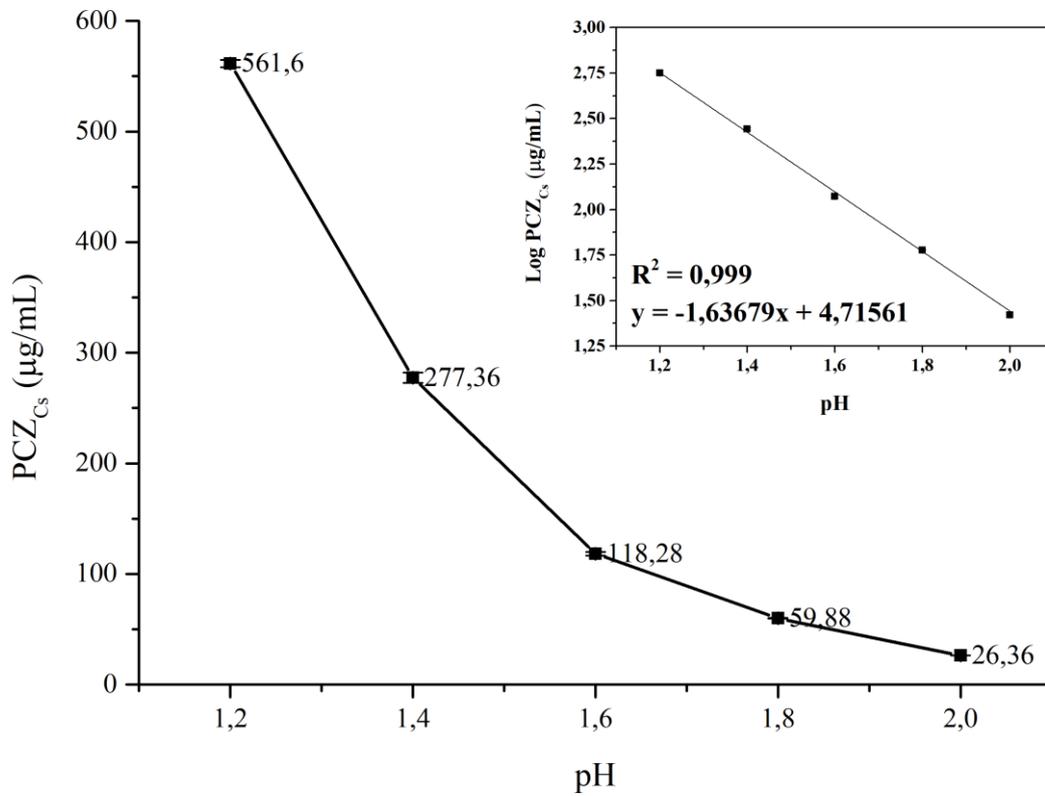
Interações fármaco-polímero costumam manifestar-se no infravermelho através do deslocamento de bandas e as ligações de hidrogênio costumam ser a principal fonte de interações entre fármacos e polímeros nas DSAs (SHAH et al., 2014). Neste sentido, o grupo doador de prótons $-\text{OH}$ presente no PCZ e grupos aceptores $-\text{C}=\text{O}$ presentes nas estruturas de PVP/VA64 e Eudragit® RS PO devem ser destacados como potenciais fontes de interação.

4.2 DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO DE POSACONAZOL

A solubilidade de equilíbrio (C_s) de PCZ foi determinada em uma faixa de pH entre 1,2–2 à 37 °C. A Figura 18 exibe a transição de solubilidade de PCZ em decorrência da mudança de pH do tampão HCl utilizado no teste. Sendo o PCZ uma base fraca que possui solubilidade variável por conta do grau de ionização ($pK_a = 3,6$ e $4,6$), o mesmo exibiu valores decrescentes de C_s à medida que o pH aumentou, desde 561,6 $\mu\text{g/mL}$ em pH 1,2 até 26,36 $\mu\text{g/mL}$ em pH 2.

Figura 18 – C_s de PCZ na faixa de pH 1,2-2 em tampão HCl. O pequeno quadro representa a regressão linear do

Log C_s de PCZ em função do pH. Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).



Fonte: O Autor (2018).

Ainda, a taxa de variação da C_s de PCZ no intervalo de pH testado pode ser explicada pela função exponencial (Equação 19) com coeficiente de determinação $R^2 = 0,999$:

$$C_s(PCZ) = 56351e^{-3,825pH} \quad (19)$$

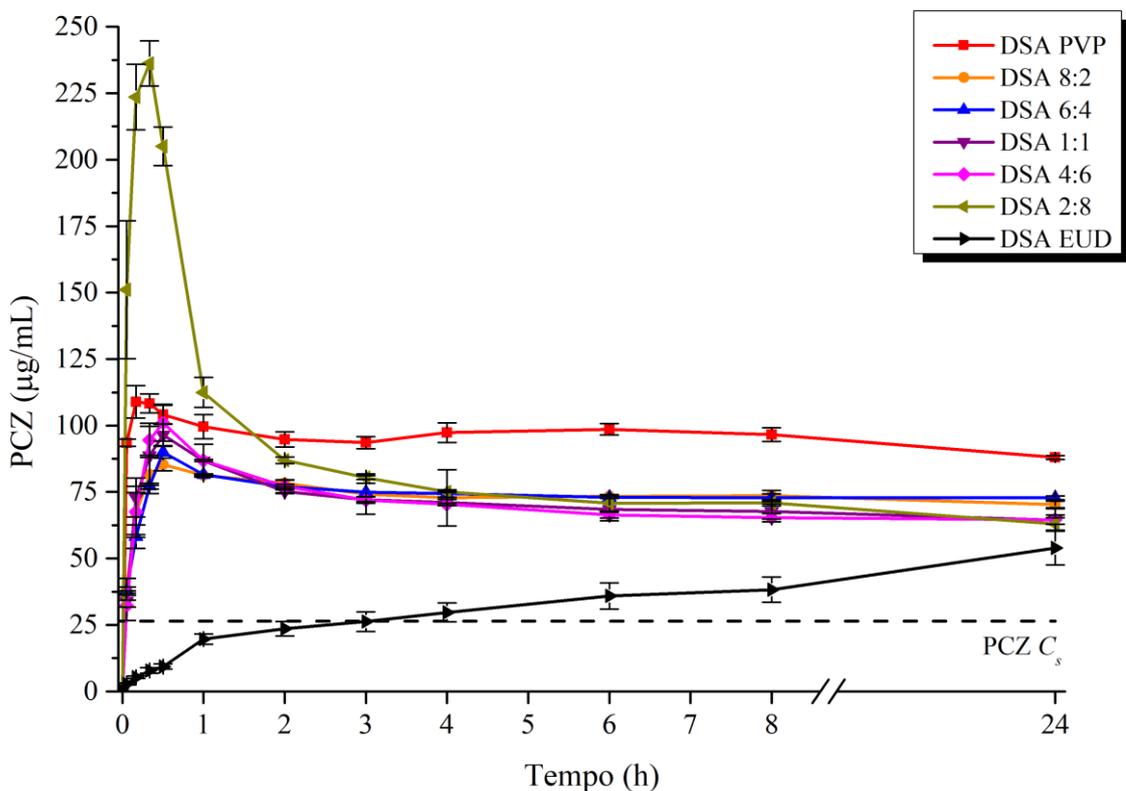
Este experimento foi conduzido com o objetivo de elucidar o valor exato de C_s de PCZ em determinado pH para posterior planejamento dos experimentos de dissolução *non-sink*. Considerando a fórmula de *Sink Index* (Equação 16), quão maior for a C_s do fármaco no meio de dissolução, maior é a massa de fármaco necessário para atingir um determinado valor de SI. Em outras palavras, é mais fácil saturar o meio de dissolução quando a C_s é menor. Portanto, o pH selecionado para os experimentos de dissolução foi de 2, uma vez que PCZ exibiu a menor C_s neste pH (26,36 µg/mL). Testes com pHs superiores foram realizados, porém os resultados estiveram abaixo do limite de quantificação da técnica empregada para dosear PCZ.

4.3 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO *NON-SINK*

Experimentos de dissolução sob condição *non-sink* foram realizados para comparar o perfil de dissolução das DSAs de PCZ (Figura 19). Todas as DSAs atingiram concentrações de PCZ acima da C_s (representado pela linha tracejada), com concentrações máximas (C_{max}) de PCZ durante a dissolução variando entre 53,95 $\mu\text{g/mL}$ (DSA EUD) até 236,22 (DSA 2:8). A recristalização de PCZ foi evidenciada em todas as DSAs dentro do intervalo da dissolução, exceto a DSA binária com Eudragit[®] RS PO (DSA EUD).

A Tabela 3 resume os valores de C_{max} , t_{max} e área sob a curva (ASC) nos intervalos entre 0–24 h e 0–1 h. É possível observar que todas as DSAs contendo PVP/VA64 apresentaram elevadas taxas de dissolução de PCZ, o que está relacionado ao mecanismo de liberação mediado pela dissolução do carreador solúvel (SUN; LEE, 2013).

Figura 19 – Dissolução de PCZ sob condição *non-sink* ($SI = 0,03$), liberado de dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias obtidas no estudo. O meio de dissolução foi tampão HCl pH 2 à 37° C sob constante agitação a 150 rpm. A linha tracejada indica a C_s de PCZ cristalino (26,36 $\mu\text{g/mL}$) determinada experimentalmente. Barras de erro representam o desvio padrão ($n = 3$).



Fonte: O Autor (2018).

Tabela 3 – Valores de C_{max} , t_{max} e ASC no intervalo 0–24 e 0–1 h do estudo de dissolução sob condição *non-sink* de DSAs de PCZ.

DSA	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (min)	ASC 0–24 h ($\mu\text{g/mL.h}$)	ASC 0–1 h ($\mu\text{g/mL.h}$)
DSA PVP	108,91	10	2255,11	100,88
DSA 8:2	85,35	30	1748,65	75,05
DSA 6:4	89,94	30	1762,84	74,66
DSA 1:1	96,47	30	1639,80	81,80
DSA 4:6	101,07	30	1618,40	84,44
DSA 2:8	236,22	20	1799,37	180,13
DSA EUD	53,95	1440 (24 h)	926,37	10,34
Total	–	–	6000	250

Fonte: Dados da pesquisa

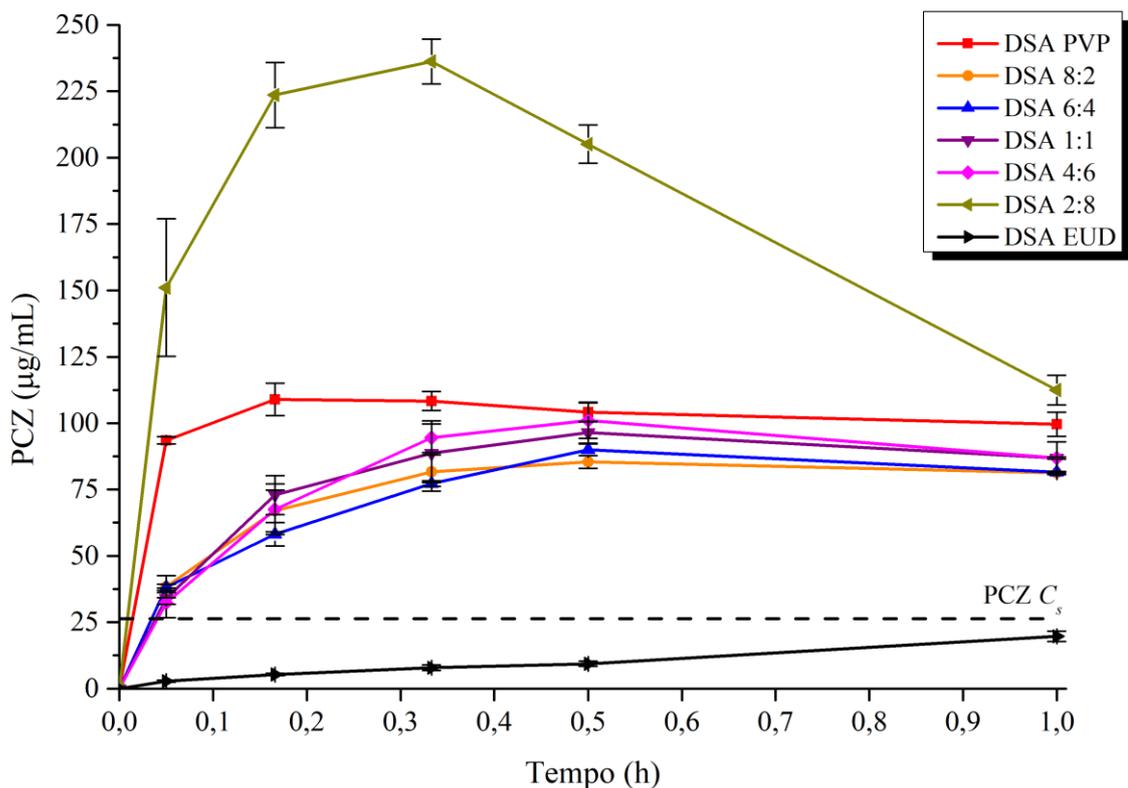
No caso da DSA de Eudragit[®] RS PO (DSA EUD) como carreador, o comportamento mostrou ser diferente das demais, exibindo um perfil de liberação de PCZ mais lento e gradual. Isto está associado ao fato de que polímeros insolúveis liberam fármaco através de um processo de intumescimento difusão-controlado, no qual a dinâmica de liberação não costuma depender da solubilização do carreador, já que este é insolúvel (SUN; LEE, 2015a). Apesar do valor de C_{max} ser o menor observado em comparação com as DSAs contendo PVP/VA64, o PCZ liberado de Eudragit[®] RS PO não recristalizou em até 24 h de dissolução. Isto está diretamente associado à velocidade de liberação de PCZ vindo deste sistema, o qual proporciona um menor grau de geração de supersaturação. De fato, o momento no qual DSA EUD ultrapassa a C_s de PCZ (3–4 h) é significativamente mais tardio que as outras DSAs contendo PVP/VA64, as quais imediatamente geram solução supersaturada (3 min).

Curiosamente, a DSA ternária com menor conteúdo de PVP/VA64 (DSA 2:8) obteve a maior taxa de dissolução e C_{max} , indicando que a adição de PVP/VA64, mesmo em baixas concentrações, pode interferir de maneira significativa na liberação de PCZ de DSAs contendo polímeros insolúveis como o Eudragit[®] RS PO. Isto sugere que há um impacto de PVP/VA64 na solubilidade de Eudragit[®] RS PO, facilitando sua dissolução que proporciona maior liberação de PCZ da dispersão ternária. Comportamento semelhante foi observado por Li, Lu e Wu (2017), onde o PVP/VA64 foi utilizado como modificador da liberação de fumarato de quetiapina de mini-matrizes à base de etilcelulose, um polímero insolúvel. De maneira análoga, Albarahmieh, Qi e Craig (2016) empregaram uma série de aditivos hidrossolúveis, incluindo sacarose, metilcelulose, Xantural[®] 75, Pluronic[®] F127 e Gelucire 44/14 para facilitar a absorção de ibuprofeno de dispersões moleculares à base de Eudragit[®] RS PO. Neste último caso, um mecanismo envolvendo o melhoramento da hidratação esteve associado à adição dos polímeros hidrossolúveis, quando houve adição destes em uma proporção de 10% na formulação (exceto

o Gelucire 44/14, que foi 20%).

Ao investigar o recorte entre 0–1 h da dissolução (Figura 20), percebe-se que a ASC da DSA 2:8 (180,13 $\mu\text{g/mL.h}$) neste intervalo supera consideravelmente a ASC da DSA PVP (100,88 $\mu\text{g/mL.h}$). Porém, no intervalo total da dissolução entre 0–24 h, a ASC da DSA PVP obteve o maior valor (2255,11 $\mu\text{g/mL.h}$), seguida da DSA 2:8 (1799,37 $\mu\text{g/mL.h}$). Isto se deve ao fato de que a DSA PVP sustentou a supersaturação de PCZ em um valor mais alto que todas as outras DSAs a partir de 2 h de dissolução, proporcionando aumento significativo da ASC (ver Figura 19). Isto demonstra a capacidade de PVP/VA64 de retardar o processo de recristalização, agindo como um *parachute* na queda de concentração de PCZ (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012).

Figura 20 – Intervalo entre 0–1 h da dissolução de PCZ sob condição *non-sink* (SI = 0,03), liberado de dispersões sólidas amorfas binárias e ternárias obtidas no estudo. O meio de dissolução foi tampão HCl pH 2 à 37° C sob constante agitação a 150 rpm. A linha tracejada indica a C_s de PCZ cristalino (26,36 $\mu\text{g/mL}$) determinada experimentalmente. Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).

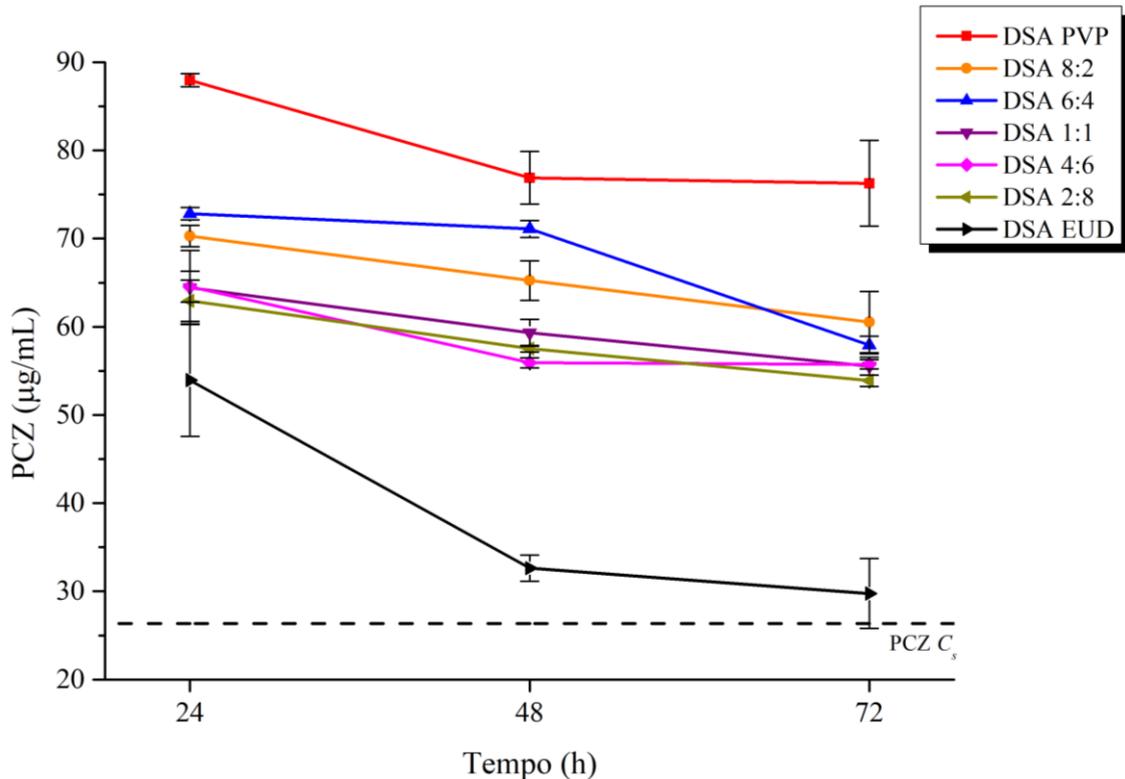


Fonte: O Autor (2018).

Para investigar a duração da supersaturação, os tempos 48 e 72 h foram analisados (Figura 21) através do procedimento descrito no final da Seção 4.5. Os resultados demonstram que todas as DSAs contendo PVP/VA64 mantiveram, mesmo após 72 h, concentrações acima

da C_s de PCZ. Adicionalmente, há uma relação direta entre o conteúdo de PVP/VA64 nas DSAs e a concentração final de PCZ após 72 h de dissolução, obedecendo a ordem DSA PVP > DSA 8:2 > DSA 6:4 > DSA 1:1 > DSA 4:6 > DSA 2:8 > DSA EUD.

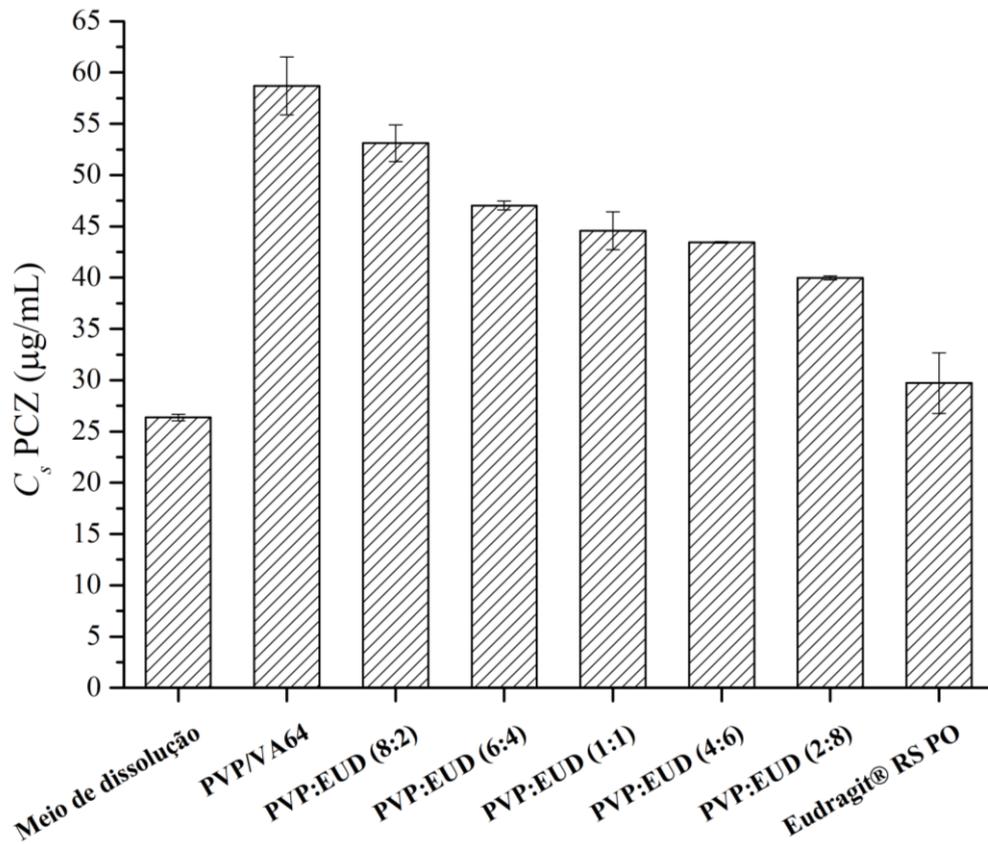
Figura 21 – Quantificações complementares nos tempos 48 e 72 h após o estudo de dissolução de PCZ sob condição *non-sink* (SI = 0,03). A linha tracejada indica a solubilidade de equilíbrio de PCZ cristalino (26,36 $\mu\text{g/mL}$) determinada experimentalmente nas mesmas condições da dissolução. Barras de erro representam o desvio padrão (n = 3).



Fonte: O Autor (2018).

O achado sugere que PVP/VA64, além de estender a supersaturação e retardar a recristalização de PCZ, pode agir reduzindo a tensão superficial entre fármaco-meio de dissolução, aumentando a C_s de PCZ (SUN; LEE, 2015b). Para confirmar a hipótese de que PVP/VA64 impacta diretamente na C_s de PCZ em solução, a C_s de PCZ foi experimentalmente determinada na presença dos polímeros, nas mesmas concentrações respectivas de cada dose de DSA utilizada para o estudo de dissolução (Figura 22).

Figura 22 – C_s de PCZ determinada na presença de polímeros dissolvidos ou suspensos nas concentrações de polímeros contidas em cada dose dos testes de dissolução (mais detalhes na Seção 4.5). Barras de erro representam o desvio padrão ($n = 3$).



Fonte: O Autor (2018).

O resultado confirma que há uma diferença na C_s de PCZ relativa à concentração de PVP/VA64 dissolvido no meio de dissolução, seguindo a mesma ordem das concentrações finais após 72 h de dissolução (Figura 21). A capacidade de polímeros solúveis afetarem a solubilidade de fármacos pouco solúveis foi constatada anteriormente (CURATOLO; NIGHTINGALE; HERBIG, 2009; QIAN et al., 2012), geralmente associada ao caráter anfifílico que polímeros podem assumir. Isto reafirma o importante papel do PVP/VA64 como surfactante que, além de facilitar a solubilização de PCZ, auxilia na manutenção da supersaturação.

5 CONCLUSÃO

DSAs binárias e ternárias de PCZ com PVP/VA64 e Eudragit® RS PO foram obtidas através de metodologia simples e eficaz para os propósitos do estudo. Do ponto de vista tecnológico, a combinação de PCZ com estes polímeros em sistemas de liberação que visam a supersaturação foi inédito. Além disto, foi demonstrado através de caracterização do estado sólido que o PCZ se encontrou amorfo em todos os sistemas, confirmando a escolha ideal das condições de obtenção.

O estudo de dissolução em condição *non-sink* demonstrou a capacidade do PVP/VA64 em agir como facilitador da dissolução, além de ampliar e manter a supersaturação de PCZ durante mais tempo quando comparado às DSAs com menor conteúdo do polímero solúvel. Curiosamente, a DSA 2:8 (i.e., aquela com maior conteúdo de Eudragit® RS PO) apresentou a maior C_{max} de PCZ (236,22 µg/mL), cerca de 9 vezes o valor da C_s de PCZ, o que sugere que PVP/VA64, mesmo em baixas concentrações, pode interferir na solubilidade de Eudragit® RS PO, facilitando sua solubilização e liberação de PCZ. Apesar disto, a ASC da DSA 2:8 não superou a eficiência da DSA binária contendo somente PCZ e PVP/VA64 (DSA PVP) no intervalo 0–24 h, sendo somente superior quando analisado entre 0–1 h.

O conflito de interesses envolvido na seleção do polímero ideal é frequentemente enfrentado quando da obtenção de sistemas de liberação de supersaturação. Pesquisadores da tecnologia farmacêutica podem beneficiar-se de informações sobre o comportamento de diferentes carreadores e suas combinações no momento da escolha, adequando as necessidades a fim melhorar a biodisponibilidade oral de um fármaco pouco solúvel.

REFERÊNCIAS

- ALBARAHMIEH, E.; QI, S.; CRAIG, D. Q. M. Hot melt extruded transdermal films based on amorphous solid dispersions in Eudragit RS PO: The inclusion of hydrophilic additives to develop moisture-activated release systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 514, n. 1, p. 270–281, nov. 2016.
- ALLEN, L. V.; ANSEL, H. C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. [s.l.: s.n.].
- ALOISIO, C.; ANTIMISIARIS, S. G.; LONGHI, M. R. Liposomes containing cyclodextrins or meglumine to solubilize and improve the bioavailability of poorly soluble drugs. **Journal of Molecular Liquids**, v. 229, p. 106–113, 1 mar. 2017.
- ALONZO, D. E. et al. Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 4, p. 608–618, 2010.
- ALVES, L. D. S. et al. Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods. **Carbohydrate Polymers**, v. 104, n. 1, p. 166–174, 2014.
- AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413–20, mar. 1995.
- ANDREWS, D. R.; LEONG, W.; SUDHAKAR, A. **Crystalline antifungal polymorph**. Canada, 2005.
- AUGUSTIJNS, P.; BREWSTER, M. E. Supersaturating Drug Delivery Systems: Fast is Not Necessarily Good Enough. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 1, p. 7-9, 2012.
- BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 11, n. 7, p. 2662-79, 2011.
- BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527-44, set. 2016.
- BELOQUI, A. et al. Nanostructured lipid carriers as oral delivery systems for poorly soluble drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 42, p. 144-154, 19 jun. 2017.
- BENET, L. Z.; BROCCATELLI, F.; OPREA, T. I. BDDCS Applied to Over 900 Drugs. **The AAPS Journal**, v. 13, n. 4, p. 519–547, 5 dez. 2011.
- CHOWHAN, Z. T. pH-solubility profiles of organic carboxylic acids and their salts. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 67, n. 9, p. 1257–60, set. 1978.
- CURATOLO, W.; NIGHTINGALE, J. A.; HERBIG, S. M. Utility of Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate (HPMCAS) for Initiation and Maintenance

of Drug Supersaturation in the GI Milieu. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 6, p. 1419–1431, 10 jun. 2009.

DINH, H. T. T. et al. Nano-sized solid dispersions based on hydrophobic-hydrophilic conjugates for dissolution enhancement of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 533, n. 1, p. 93-98, set. 2017.

DINIZ, L. DE F. et al. Benznidazole and Posaconazole in Experimental Chagas Disease: Positive Interaction in Concomitant and Sequential Treatments. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 8, p. 2367, 15 ago. 2013.

FANG, L. Y.; WAN, J.; HARRIS, D. **Oral Pharmaceutical Compositions in a Solid Dispersion Comprising Preferably Posaconazole and HPMCA**s, 2011.

FIGUEIRÊDO, C. B. M. et al. Enhancement of dissolution rate through eutectic mixture and solid solution of posaconazole and benznidazole. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 525, n. 1, p. 32–42, 2017.

GOLDBERG, A. H.; GIBALDI, M.; KANIG, J. L. Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs via Solid Solutions and Eutectic mixtures III. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 5, p. 487–492, 1 maio 1966a.

GOLDBERG, A. H.; GIBALDI, M.; KANIG, J. L. Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs via solid Solutions and Eutectic mixtures II. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 5, p. 482–487, 1 maio 1966b.

GUZMÁN, H. R. et al. Combined Use of Crystalline Salt Forms and Precipitation Inhibitors to Improve Oral Absorption of Celecoxib from Solid Oral Formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 10, p. 2686–2702, 1 out. 2007.

HANCOCK, B. C.; PARKS, M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? **Pharmaceutical research**, v. 17, n. 4, p. 397–404, abr. 2000.

HENS, B. et al. Supersaturation and Precipitation of Posaconazole Upon Entry in the Upper Small Intestine in Humans. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2677–2684, 2016.

HOFFMAN, J. D. Thermodynamic Driving Force in Nucleation and Growth Processes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 29, n. 5, p. 1192–1193, 13 nov. 1958.

HUANG, L.; TONG, W.-Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 321–334, 23 fev. 2004.

HUANG, Y.; DAI, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18–25, 2014.

JANSSENS, S. et al. Characterization of ternary solid dispersions of itraconazole, PEG 6000, and HPMC 2910 E5. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 6, p. 2110–2120, jun. 2008.

KORN, C.; BALBACH, S. Compound selection for development – Is salt formation the ultimate answer? Experiences with an extended concept of the “100mg approach”. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, p. 257–263, 16 jun. 2014.

KRAMER, S. F.; FLYNN, G. L. Solubility of organic hydrochlorides. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 61, n. 12, p. 1896–1904, dez. 1972.

LEONARDI, D.; BOMBARDIERE, M. E.; SALOMON, C. J. Effects of benznidazole:cyclodextrin complexes on the drug bioavailability upon oral administration to rats. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 62, p. 543–548, 2013.

LI, Y.; LU, M.; WU, C. PVP VA64 as a novel release-modifier for sustained-release mini-matrices prepared via hot melt extrusion. **Drug Delivery and Translational Research**, 10 nov. 2017.

LIMA, Á. A. N. et al. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benznidazole solubility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 6, p. 2443–2451, 1 jun. 2011.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 4-17, 1 mar. 2012.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 50, n. 1, p. 3–12, jul. 2000.

MARKS, J. A. et al. Pairwise polymer blends for oral drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 9, p. 2871–2883, 2014.

MENG, F.; MECKEL, J.; ZHANG, F. Investigation of itraconazole ternary amorphous solid dispersions based on povidone and Carbopol. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, p. 413–421, 30 ago. 2017.

MITRA, A. et al. Impact of polymer type on bioperformance and physical stability of hot melt extruded formulations of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 505, n. 1–2, p. 107–114, 2016.

MOLINA, I. et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p. 1899–1908, 15 maio 2014.

MOLINA, J. et al. Activities of the triazole derivative SCH 56592 (posaconazole) against drug-resistant strains of the protozoan parasite *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in immunocompetent and immunosuppressed murine hosts. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 1, p. 150–5, jan. 2000.

NELSON, E. Solution Rate of Theophylline Salts and Effects from Oral Administration. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 46, n. 10, p. 607–614, 1 out.

1957.

NERNST, W. Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. **Zeitschrift für Physikalische Chemie**, v. 47U, n. 1, p. 52–55, 1 jan. 1904.

NOYES, A. A.; WHITNEY, W. R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 19, n. 12, p. 930–934, dez. 1897.

OHYAGI, N. et al. Synergetic Role of Hypromellose and Methacrylic Acid Copolymer in the Dissolution Improvement of Amorphous Solid Dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 4, p. 1042–1050, 2017.

PAWAR, J. et al. Solubility and dissolution enhancement of efavirenz hot melt extruded amorphous solid dispersions using combination of polymeric blends: A QbD approach. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, p. 37–49, 2016.

QIAN, F. et al. Solution Behavior of PVP-VA and HPMC-AS-Based Amorphous Solid Dispersions and Their Bioavailability Implications. **Pharmaceutical Research**, v. 29, n. 10, p. 2766–2776, 8 out. 2012.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N.; MURPHY, D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 7, p. 651–660, 1 jul. 1999.

SAGAN, C. "Encyclopaedia Galactica". Cosmos. Episódio 12. Produção de Adrian Malone. Estados Unidos: KCET e Carl Sagan Productions, 1980. 13 episódios (780 minutos).

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**, v. 9, n. 11, p. 866–872, 25 nov. 1961.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N.; UEDA, Y. Studies on absorption of eutectic mixture. II. Absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**, v. 12, n. 2, p. 134–144, 25 fev. 1964.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 10, p. 1058–1066, 1999.

SERAJUDDIN, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 603–616, 2007.

SHAH, N. et al. **Amorphous Solid Dispersions - Theory and Practice**. [s.l: s.n.].

SIMONELLI, A. P.; MEHTA, S. C.; HIGUCHI, W. I. Dissolution Rates of High Energy Polyvinylpyrrolidone (PVP)-Sulfathiazole Coprecipitates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 5, p. 538–549, 1 maio 1969.

SIMONELLI, A. P.; MEHTA, S. C.; HIGUCHI, W. I. Dissolution Rates of High Energy Sulfathiazole-Povidone Coprecipitates II: Characterization of Form of Drug Controlling Its Dissolution Rate via Solubility Studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 65, n. 3, p.

355–361, 1 mar. 1976.

SIX, K. et al. Increased Physical Stability and Improved Dissolution Properties of Itraconazole, a Class II Drug, by Solid Dispersions that Combine Fast- and Slow-Dissolving Polymers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 1, p. 124–131, 1 jan. 2004.

STEGEMANN, S. et al. **When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept** *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Elsevier, , 1 ago. 2007.

SUN, D. D.; JU, T. C. R.; LEE, P. I. Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 1, p. 149–158, maio 2012.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Evolution of Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: The Effect of Rate of Supersaturation Generation. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 11, p. 4330–4346, 4 nov. 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Crosslinked hydrogels—a promising class of insoluble solid molecular dispersion carriers for enhancing the delivery of poorly soluble drugs. **Acta pharmaceutica Sinica. B**, v. 4, n. 1, p. 26–36, fev. 2014.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: Nonlinear rate of supersaturation generation regulated by matrix diffusion. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 1203–1215, 6 abr. 2015a.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 211, p. 85–93, ago. 2015b.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. **The AAPS Journal**, v. 17, n. 6, p. 1317–1326, 3 nov. 2015c.

VAN SPEYBROECK, M. et al. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 5, p. 623–630, 23 dez. 2010.

WHITE, R. E. High-throughput screening in drug metabolism and pharmacokinetic support of drug discovery. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 40, n. 2, p. 133–157, abr. 2000.

XIE, T.; TAYLOR, L. S. Dissolution Performance of High Drug Loading Celecoxib Amorphous Solid Dispersions Formulated with Polymer Combinations. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 3, p. 739–750, 12 mar. 2016.