



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ALANE RAFAELA DE CARVALHO AMARAL

**MISTURA FÍSICA DE POLÍMEROS SOLÚVEIS COM DISPERSÕES SÓLIDAS
BASEADAS EM POLÍMEROS INSOLÚVEIS: SUSTENTAÇÃO DA
SUPERSATURAÇÃO E APRIMORAMENTO DO PERFIL DE SOLUBILIDADE
CINÉTICA**

Recife
2022

ALANE RAFAELA DE CARVALHO AMARAL

**MISTURA FÍSICA DE POLÍMEROS SOLÚVEIS COM DISPERSÕES SÓLIDAS
BASEADAS EM POLÍMEROS INSOLÚVEIS: SUSTENTAÇÃO DA
SUPERSATURAÇÃO E APRIMORAMENTO DO PERFIL DE SOLUBILIDADE
CINÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de TCC II como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Monica Felts de La Roca Soares

Coorientador: Lucas José de Alencar Danda

Recife

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Amaral, Alane Rafaela de Carvalho.

Mistura física de polímeros solúveis com dispersões sólidas baseadas em polímeros insolúveis: sustentação da supersaturação e aprimoramento do perfil de solubilidade cinética / Alane Rafaela de Carvalho Amaral. - Recife, 2022.

52 : il., tab.

Orientador(a): Monica Felts de La Roca Soares

Cooorientador(a): Lucas José de Alencar Danda

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Dispersões sólidas amorfas. 2. Fármacos. 3. Recristalização. 4. Supersaturação. 5. Medicamentos. I. Soares, Monica Felts de La Roca (Orientação). II. Danda, Lucas José de Alencar. (Cooorientação). III. Título.

540 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 28/10/2022.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br MONICA FELTS DE LA ROCA SOARES
Data: 30/10/2022 12:55:39-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Mônica Felts de La Roca Soares
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br DANILO CESAR GALINDO BEDOR
Data: 31/10/2022 08:58:53-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

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

Documento assinado digitalmente
gov.br LUISE LOPES CHAVES
Data: 30/10/2022 15:46:13-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Luíse Lopes Chaves
(Examinadora)
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

A Adriana, Maria e Ângela, as mulheres e mães de minha infância, que
conduziram os primeiros passos que me levaram a ser quem sou;
A Emanuela, Emanuel, Mário e Matheus, meus irmãos amados;
A Adriano, meu tio querido;
A Lucas, meu companheiro e amor.

AGRADECIMENTOS

Sou grata às boas experiências vividas durante os anos de graduação e por aquilo que pude aprender a partir delas. Ingressar na Universidade foi um dos caminhos mais necessários ao acontecimento de transformações importantes em minha vida. Por isso, agradeço todo o suporte que recebi da UFPE para chegar até aqui, pelo ambiente onde aprendi não só a minha futura profissão, mas a ser mais cidadã e mais humana diante das diversidades. Foi onde cheguei à certeza de que a educação é ferramenta de transformação social. É onde desejo que mais e mais pessoas possam chegar. Agradeço, sobretudo, a minha mãe, a pessoa que mais me lembrou da força que precisava para atravessar esta jornada, que apoiou minhas mudanças e jamais duvidou de que este dia chegaria. Ela, ao lado das demais pessoas da minha família, atuaram como facilitadores deste caminho, como uma base sólida de amor e cuidado, até nos menores gestos ou nos mais despercebidos. Vocês são a prova de que o amor reside nos detalhes. Agradeço também ao meu namorado, Lucas Danda. Lucas fez parte da minha formação desde os primeiros períodos, foi quem me ensinou muito do que sei hoje sobre a profissão que compartilhamos e é em quem eu me inspiro e admiro por sua inteligência, paciência, dedicação e respeito a tudo o que faz. Além de ser o companheiro e amigo que sou muito grata de ter ao meu lado, que desempenhou um papel importante na realização deste trabalho. Agradeço aos professores que tive durante a graduação, em especial aos meus orientadores, Prof.^a Dra. Monica Felts de La Roca Soares e Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho, pelo acolhimento, pelo ambiente de liberdade de pensamento e suporte que tive durante esses anos no NCQMC, desde a iniciação científica à execução deste trabalho. Por fim, agradeço aos amigos: aos que são, aos que foram e aos que fiz recentemente. Ter com quem dividir este período de graduação é essencial. Obrigada pelo apoio, pelas risadas, pela vivência e aprendizado compartilhados. A vocês, de todo coração, meu muito obrigada.

“Quem elegeu a busca não pode recusar a travessia.” (BOSI, 2003).

RESUMO

A baixa solubilidade aquosa revela-se um fator limitante à absorção de fármacos pela via oral, comprometendo a biodisponibilidade dessas substâncias e sua eficácia terapêutica. Dispersões sólidas amorfas (DSAs) foram propostas para superar esse problema, possuindo a capacidade de formar solução supersaturada do fármaco, melhorando sua absorção oral. Convencionalmente, DSAs são preparadas com polímeros solúveis e resultam em um perfil de liberação caracterizado pela imediata supersaturação seguida de rápida recristalização do fármaco. Desse modo, há uma demanda de esforços para aprimorar a performance desses sistemas, em busca de alternativas para controlar os níveis de supersaturação e, assim, evitar a rápida recristalização. Este trabalho investigou os efeitos da adição física de um polímero solúvel a dispersões sólidas amorfas preparadas com polímeros insolúveis e um fármaco de baixa solubilidade no perfil de liberação resultante. DSAs de L-HPC ou HPMCAS, polímeros insolúveis, foram preparadas e carregadas com ~8% (m/m) de indometacina (IND). Ensaios de dissolução supersaturados sob condição *non-sink* foram realizados em tampão HCl pH 1,2 com doses de sistemas equivalentes a 5 mg de IND. Os ensaios foram realizados com sistemas isolados ou em mistura física com PVPK30 ou PVPK90 (1:10 m/m DSA:PVP) e os perfis obtidos foram comparados com sistemas de PVPK30 ou PVPK90 também preparados com IND. Os perfis de solubilidade cinética resultantes demonstraram a capacidade de PVPK30 sustentar a liberação de IND a partir de L-HPC (1846 ± 74 contra 1161 ± 118 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$ para presença e ausência de PVPK30, respectivamente), seguido de PVPK90 (1685 ± 65 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$). Os sistemas com HPMCAS não demonstraram diferenças relevantes, uma vez que a liberação de IND aconteceu de forma muito retardada. A DSA IND-PVPK90 acrescida de mais PVPK90 em mistura física demonstrou a maior ASC do estudo (2075 ± 79 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$), possivelmente devido ao aumento da solubilidade de IND (~ 1 $\mu\text{g/mL}$) quando na presença de PVPK90 (~ 3 $\mu\text{g/mL}$). Embora podemos concluir que há vantagem na adição de polímeros solúveis às DSAs, nosso estudo revelou comportamentos heterogêneos na capacidade de cada polímero reduzir a precipitação, revelando a necessidade de avaliação individual durante o processo de desenvolvimento de formulações amorfas.

Palavras-chave: dispersão sólida amorfa, supersaturação, recristalização.

ABSTRACT

Poor aqueous solubility is a major limiting factor to the absorption of drugs through the oral route, compromising the bioavailability of these substances and their therapeutic efficacy. Amorphous solid dispersions (ASDs) were proposed to overcome this problem, as it possesses the ability to form supersaturated solution of the drug during dissolution while improving its oral absorption. Conventionally, ASDs are prepared with water-soluble polymers and result in a release profile characterized by immediate oversaturation followed by rapid recrystallization of the drug. Thus, there is a demand for efforts to improve the performance of these systems, in search of alternatives to control supersaturation levels and, thus, avoid rapid recrystallization. This work investigated the effects of the physical addition of a soluble polymer to ASDs prepared with water-insoluble polymers and a poorly soluble drug in the resulting kinetic solubility profile. ASDs of water-insoluble L-HPC or HPMCAS were prepared and loaded with ~8% (w/w) of indomethacin (IND). Supersaturated dissolution testes under non-sink conditions were performed in HCl buffer pH 1.2 with an equivalent dose of 5 mg IND. Tests were performed with isolated ASDs or in physical mixture with PVPK30 or PVPK90 (1:10 w/w ASD:PVP) and the resulting profiles were compared with ASDs of IND with PVPK30 or PVPK90. The resulting kinetic solubility profiles demonstrated the ability of PVPK30 to sustain the supersaturation of IND from L-HPC (1846 ± 74 vs. 1161 ± 118 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ for the presence and absence of PVPK30, respectively), followed by PVPK90 (1685 ± 65 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$), although ASDs of HPMCAS did not show relevant differences, since the drug release was very delayed. The IND-PVPK90 DSA plus MORE PVPK90 in physical mixture demonstrated the highest ASC of the study (2075 ± 79 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$), possibly due to increased solubility of IND (~ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) when in the presence of PVPK90 (~ 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Although we can conclude that there is an overall advantage in adding soluble polymers to ASDs, our study revealed heterogeneous behaviors in the ability of each polymer to reduce precipitation, revealing the need for individual evaluation during the development of amorphous formulations.

Keywords: amorphous solid dispersion, supersaturation, recrystallization.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Sistema de Classificação Biofarmacêutico proposto por Amidon et al. (1995). | 17 |
| Figura 2 – Organizações de uma dispersão sólida amorfa. | 20 |
| Figura 3 – Perfil caracterizado pelo padrão “mola e paraquedas”. | 25 |
| Figura 4 – Procedimento de inchaço/sorção para o preparo de dispersões sólidas amorfas de L-HPC carregado com fármaco. | 31 |
| Figura 5 – Procedimento de evaporação de solventes para o preparo de dispersões sólidas amorfas de HPMCAS e PVPs carregadas com indometacina. | 32 |
| Figura 6 – Esquema de determinação da solubilidade de IND através do método <i>shake-flask</i> | 34 |
| Figura 7 – Perfis de solubilidade cinética de IND isolada em tampão HCl pH 1,2, ou liberada de DSAs de L-HPC, na presença ou ausência de PVPK30 ou PVPK90. A linha vermelha representa a solubilidade de equilíbrio de IND cristalina no meio de dissolução (~1 µg/mL). Barras de erro representam o desvio padrão (n=3). | 38 |
| Figura 8 – Perfis de solubilidade cinética comparativos em tampão HCl pH 1,2 de IND, selecionados da Figura 8. A área vermelha representa a área sob a curva líquida entre cada sistema respectivo. Barras de erro representam o desvio padrão (n=3). | 39 |
| Figura 9 – Perfis de solubilidade cinética em tampão HCl pH 1,2 de IND liberada de DSAs isoladas preparadas com L-HPC ou HPMCAS e na presença dos polímeros solúveis PVP-K30. A linha vermelha representa a solubilidade de equilíbrio de IND cristalina no meio de dissolução (~1 µg/mL). Barras de erro representam o desvio padrão (n=3). | 41 |
| Figura 10 – Perfis de solubilidade cinética em tampão HCl pH 1,2 de IND liberada de DSAs isoladas preparadas com L-HPC, PVPK30 ou PVPK90 ou na presença de PVP-K30 ou PVP-K90. A linha vermelha representa a solubilidade de equilíbrio de IND cristalina no meio de dissolução (~1 µg/mL). Barras de erro representam o desvio padrão (n=3). | 43 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Exemplos de produtos baseados em DSAs aprovados pelo FDA..... | 22 |
| Tabela 2 – Propriedades físico-químicas dos materiais empregados no estudo. | 30 |
| Tabela 3 – Descrição do desenho experimental dos ensaios de dissolução sob condição <i>nonsink</i> | 35 |
| Tabela 4 – Parâmetros de concentração máxima (C_{max}), área sob a curva (ASC) e eficiência de dissolução (ED) das dissoluções realizadas no estudo. | 36 |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1 | JUSTIFICATIVA..... | 14 |
| 1.2 | HIPÓTESES | 15 |
| 2 | OBJETIVOS | 16 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL..... | 16 |
| 2.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 16 |
| 3 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 17 |
| 3.1 | DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS | 17 |
| 3.1.1 | Obtenção de dispersões sólidas amorfas | 20 |
| 3.2 | DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO <i>NON-SINK</i> | 22 |
| 3.3 | O PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS | 24 |
| 3.4 | INIBIÇÃO POLIMÉRICA DA RECRISTALIZAÇÃO..... | 26 |
| 4 | MATERIAL E MÉTODOS | 29 |
| 4.1 | MATERIAIS | 29 |
| 4.2 | FÁRMACO E POLÍMEROS UTILIZADOS NO ESTUDO..... | 29 |
| 4.3 | PREPARO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS | 30 |
| 4.3.1 | Método de inchaço/sorção | 30 |
| 4.3.2 | Método de evaporação de solventes | 32 |
| 4.4 | CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA | 33 |
| 4.5 | DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO..... | 33 |
| 4.6 | ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO | 34 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 36 |
| 5.1 | ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO <i>NON-SINK</i> | 36 |
| 6 | CONCLUSÃO | 45 |
| | REFERÊNCIAS | 46 |
| | APÊNDICE A – ANÁLISES DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA DOS MATERIAIS DO ESTUDO | 52 |

1 INTRODUÇÃO

Para haver uma biodisponibilidade oral adequada dos fármacos, *i.e.*, para que o princípio ativo contido num medicamento seja absorvido e exerça seu efeito terapêutico, a solubilização é uma etapa fundamental (BEVERNAGE et al., 2013). Nesse sentido, a baixa solubilidade dos fármacos em água tem se revelado um dos principais desafios enfrentados pela tecnologia farmacêutica.

Fármacos pouco solúveis estão se tornando cada vez mais comuns, representando mais de 40% dos medicamentos comercializados e cerca de 90% daqueles em processo de pesquisa e desenvolvimento (WILLIAMS et al., 2013; (BENET; BROCCATELLI; OPREA, 2011; BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009; KU, 2008). Esse cenário tem estimulado os pesquisadores farmacêuticos a desenvolver formulações capazes de contornar o problema da baixa solubilidade. Baseados nisto, alguns métodos capazes de incrementar a solubilidade de fármacos pouco solúveis foram propostos até então, como as ciclodextrinas, nanopartículas lipídicas, misturas eutéticas e dispersões sólidas amorfas (HUANG; DAI, 2014a).

Dispersões sólidas amorfas (DSAs) são uma categoria de sistemas de liberação de fármacos, que tem despertado o interesse dos pesquisadores como um meio efetivo de melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos de baixa solubilidade (MARKS et al., 2014a; VAN DEN MOOTER, 2012; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007). DSAs possuem a capacidade de gerar soluções supersaturadas no trato gastrointestinal (TGI), aumentando a taxa de dissolução e a solubilidade cinética dos fármacos (WILLIAMS et al., 2013), proporcionando um meio de aumentar sua absorção. Sendo assim, DSAs têm se apresentado como um sistema promissor, com um número significativo de formulações aprovadas pelo FDA (HUANG; DAI, 2014a). Isto é especialmente importante no caso dos fármacos classificados como classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), que são pouco solúveis, porém com boa permeabilidade. Neste caso, a dissolução e solubilidade cinética do fármaco são as etapas limitantes para a absorção (AMIDON et al., 1995).

Uma dispersão sólida é um sistema composto por fármaco e polímero, em que o fármaco se encontra molecularmente disperso na forma amorfa ou dissolvido na matriz polimérica. Desse modo, o fármaco passa do estado cristalino para o amorfo, o qual possui maior solubilidade. Contudo, a estabilidade física de uma DSA ainda é uma questão crítica para o desenvolvimento de formulações baseadas nesses

sistemas devido à tendência que o fármaco possui de retornar à forma cristalina (*i.e.*, a forma mais estável), porém, menos solúvel (WILLIAMS et al., 2013). Sendo assim, o polímero deve agir não apenas como um solvente sólido carreador do fármaco, mas como um estabilizante capaz de prevenir a recristalização imediata do fármaco. Portanto, existe uma demanda de esforços para compreender a relação entre o incremento da solubilidade cinética e o processo de recristalização dos fármacos liberados das DSAs, a fim de otimizar a capacidade dessas substâncias em manter-se supersaturadas por mais tempo (SUN; LEE, 2013a, 2015a).

Comumente, os sistemas de DSAs são submetidos aos testes de dissolução *in vitro* em condição “*nonsink*” (*i.e.*, em condição supersaturada) para compreender a cinética de supersaturação dos fármacos e seu respectivo perfil de recristalização, com o objetivo de alcançar a melhor performance possível desses sistemas *in vivo* (VAN SPEYBROECK et al., 2010a). De maneira geral, as DSAs são preparadas com polímeros solúveis [*e.g.*, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)], resultando em um perfil de solubilidade cinética conhecido como “*spring and parachute*” (S&P), devido ao seu mecanismo de liberação controlado pela dissolução do carreador. Neste perfil, há uma imediata solubilização do sistema e, por conseguinte, uma rápida supersaturação do meio de dissolução (fase *spring*), seguida de recristalização retardada (fase *parachute*) (SUN; LEE, 2015c). Desse modo, os esforços envolvendo as DSAs baseadas em polímeros solúveis estão concentrados em aumentar a supersaturação gerada a partir do aumento da taxa de dissolução, bem como em sustentar a supersaturação alcançada.

Em contrapartida, DSAs baseadas em polímeros insolúveis têm sido propostas como alternativa para controlar os níveis de supersaturação e, assim, evitar a recristalização caracterizada pelo rápido declínio de concentração comumente associado ao perfil *spring and parachute* (S&P) de carreadores solúveis (SUN; JU; LEE, 2012b; SUN; LEE, 2014b). Polímeros insolúveis como o poli(2-hidroxietilmetacrilato) (PHEMA) são conhecidos por apresentar um perfil de liberação controlado por difusão, obedecendo a cinética da 2ª Lei de Fick (SUN; LEE, 2015a). Dessa forma, estes sistemas possuem a capacidade de evitar a rápida taxa de geração de supersaturação através do mecanismo de difusão controlado por fatores como o inchaço e tamanho de partícula do carreador (SCHVER; NADVORNY; LEE, 2020a). No entanto, a velocidade e amplitude de liberação destes sistemas podem

não alcançar níveis de concentração suficientes do ponto de vista biofarmacêutico, levando em consideração o tempo de trânsito no TGI (BUTLER; DRESSMAN, 2010a).

Diversas pesquisas têm focado seus esforços para expandir a compreensão sobre os fenômenos de supersaturação e recristalização e, assim, criar alternativas para obter o melhor proveito da solubilidade cinética gerada pelas DSAs (DANDA et al., 2019; HAN; LEE, 2016; SCHVER; NADVORNY; LEE, 2020a; SUN; LEE, 2015c). A otimização desses sistemas baseada na prevenção ou inibição da recristalização de fármacos em solução é uma importante área de estudo. Polímeros podem ser usados para estabilizar sistemas supersaturados, porém as propriedades que impactam sua eficácia como inibidores da taxa de crescimento de cristais ainda não são totalmente compreendidas (SCHRAM; TAYLOR; BEAUDOIN, 2015a).

A combinação de polímeros também pode ser citada como um exemplo de tentativa direcionada a otimizar os perfis de solubilidade cinética (DINH et al., 2017; MARKS et al., 2014b; MENG; MECKEL; ZHANG, 2017; OHYAGI et al., 2017). Em particular, a combinação de DSAs preparadas individualmente com PVP e Eudragit® RL – um polímero acrílico insolúvel – demonstrou a capacidade de obter um perfil de dissolução bimodal (*i.e.*, onde a liberação do fármaco acontece em duas etapas), capaz de gerar um perfil de solubilidade cinética otimizado quando comparado aos perfis das DSAs individuais (DANDA et al., 2019).

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho de dois sistemas de DSAs baseados em polímeros insolúveis na presença de inibidores de precipitação poliméricos hidrossolúveis.

1.1 JUSTIFICATIVA

A adição de polímeros solúveis como excipientes para modular o perfil de dissolução de formulações farmacêuticas convencionais é bastante conhecida. Porém, no âmbito das DSAs, a investigação do impacto da presença de um polímero solúvel no perfil de liberação de uma DSA baseada em polímero insolúvel ainda não foi acessada até a presente data. Esta combinação pode promover um distinto perfil de solubilidade cinética, quando considerada a capacidade de alguns polímeros solúveis de acelerar a solubilização ou retardar a recristalização de fármacos pouco solúveis liberados de DSAs.

1.2 HIPÓTESES

1. Adicionar polímero solúvel em mistura física com DSA baseada em polímero insolúvel de liberação imediata pode gerar aumento da área sob a curva do perfil de solubilidade cinética, em comparação com o sistema isolado;
2. Polímeros solúveis de diferentes pesos moleculares podem modular de forma distinta o perfil de solubilidade cinética resultante;
3. Dependendo da cinética de supersaturação da DSA – se imediato ou retardado – o resultado da adição do polímero solúvel é distinto em efeito;
4. A mistura física de DSA de polímero insolúvel com polímero solúvel pode se mostrar superior, em termos de área sob a curva resultante, em comparação com a DSA preparada com o respectivo polímero solúvel.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos da adição física de polímero solúvel a dispersões sólidas amorfas preparadas com um polímero insolúvel e um fármaco-modelo de baixa solubilidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

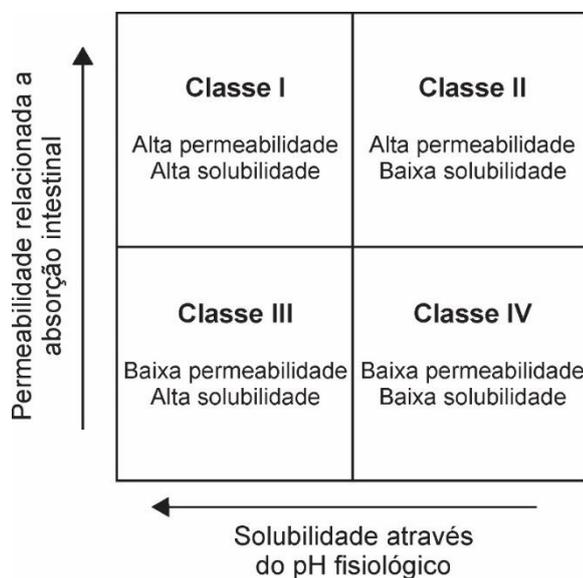
- Obter DSA de hidropropilcelulose de baixa substituição (L-HPC) com indometacina (IND) através do método de sorção-inchaço;
- Obter DSAs de hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato (HPMCAS), PVPK30 ou PVPK90 com IND através do método de evaporação de solventes;
- Determinar o teor de fármaco e padronizar o tamanho de partículas dos sistemas obtidos;
- Caracterizar os sistemas através de calorimetria diferencial exploratória (DSC) e difração de raios-x (D-RX);
- Determinar a solubilidade de equilíbrio (C_s) de IND em meio de dissolução na presença e na ausência dos polímeros solúveis (PVP-K30 e PVP-K90);
- Realizar os estudos de dissolução das DSAs IND-L-HPC e IND-HPMCAS na presença e ausência dos polímeros solúveis (PVP-K30 e PVP-K90) em condição *non-sink* para avaliar a influência dos polímeros nos perfis de solubilidade cinética resultantes.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

O Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) foi proposto para correlacionar a dissolução *in vitro* de um medicamento e a sua biodisponibilidade *in vivo* baseado na dissolução e na permeabilidade gastrointestinal do fármaco como parâmetros fundamentais que controlam sua taxa e extensão de absorção. Para que um fármaco atinja concentrações adequadas no TGI e seja absorvido, alcançando a biodisponibilidade necessária para desempenhar sua função terapêutica, é preciso que este apresente boa solubilidade e permeabilidade em sistemas aquosos. Sendo assim, um fármaco pouco solúvel em água pode apresentar uma absorção e biodisponibilidade irregular, comprometendo a eficácia terapêutica. Nesse sentido, para a compreensão da relação entre solubilidade-permeabilidade e absorção oral, Amidon et al. (1995) criou o SCB, que classifica os fármacos em função de suas propriedades de solubilidade e permeabilidade em 4 categorias diferentes (Figura 1).

Figura 1 – Sistema de Classificação Biofarmacêutico proposto por Amidon et al. (1995).



Fonte: Adaptado de Babu e Nangia (2011).

De acordo com o SCB, os fármacos de Classe I são aqueles que apresentam alta solubilidade e alta permeabilidade; já os compostos de Classe II apresentam baixa solubilidade e alta permeabilidade; os fármacos de Classe III têm alta solubilidade e

baixa permeabilidade; e os compostos de Classe IV são aqueles que apresentam baixa solubilidade e baixa permeabilidade. Diante disso, observa-se que cada vez mais a tecnologia farmacêutica tem se deparado com o surgimento de fármacos de alto peso molecular, alta lipofilicidade e, portanto, baixa solubilidade. Este desafio tem se tornado maior diante das novas estratégias de desenvolvimento de compostos bioativos, onde os métodos de “*high throughput screening*” (do inglês: “rastreamento de alto rendimento”) são baseados na testagem de novos candidatos solubilizados em soluções de solventes orgânicos como o dimetilsulfóxido (DMSO) (STEGEMANN et al., 2007).

Vale ressaltar que o aspecto biofarmacêutico da solubilidade é especialmente importante para os fármacos de Classe II, em que a solubilidade é a principal limitação à absorção. Nesse caso, a aplicação de métodos de incremento de solubilidade torna-se diretamente eficaz para melhorar a biodisponibilidade oral dessas substâncias. Uma estratégia para superar a questão da baixa solubilidade dos fármacos Classe II é produzir concentrações superiores à sua concentração de saturação durante a dissolução. Diversos sistemas de liberação de fármacos foram propostos para endereçar o problema de fármacos limitados pela solubilidade que não são aptos às modificações mais simples como a obtenção de sais (NELSON, 1957; SERAJUDDIN, 2007). Os complexos de inclusão com ciclodextrinas são um exemplo de sistema de liberação focado no incremento da solubilidade aparente de fármacos pouco solúveis (LEONARDI; BOMBARDIERE; SALOMON, 2013).

Já as DSAs são uma estratégia baseada na geração de solução supersaturada do fármaco, havendo um ganho de solubilidade cinética (HUANG; DAI, 2014a). Isso acontece através da amorfização da estrutura cristalina do fármaco, em que as moléculas do fármaco no estado amorfo foram “desarranjadas” da estrutura ordenada do cristal (*i.e.*, a rede cristalina é desfeita), passando a apresentar maior mobilidade molecular, solubilidade, energia livre e, portanto, maior instabilidade (ALONZO et al., 2010; HANCOCK; PARKS, 2000).

O fármaco amorfo apresenta a vantagem de produzir uma solubilidade cinética transitória (*i.e.*, valores de solubilidade que mudam ao longo do tempo), durante a dissolução, que é maior do que sua solubilidade de equilíbrio cristalino, gerando uma solução supersaturada. A supersaturação formada após a liberação do fármaco de uma DSA funciona como força motriz para sua absorção no TGI (HANCOCK; PARKS, 2000).

Contudo, na forma amorfa, o fármaco se encontra num estado altamente energético, havendo uma tendência natural de iniciar um processo de nucleação e recristalização para retornar a sua forma mais estável, porém, menos solúvel. Desse modo, uma variedade de excipientes poliméricos foi avaliada por sua capacidade de prolongar a supersaturação e inibir a precipitação do fármaco (XUA; DAI, 2013).

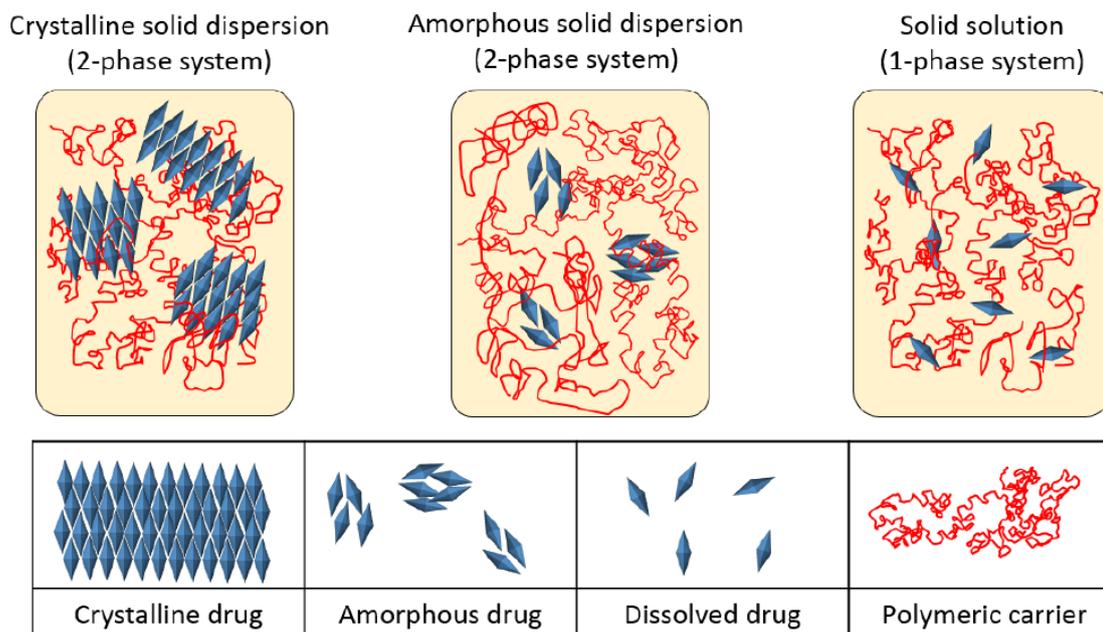
Numa DSA, o fármaco encontra-se disperso e/ou dissolvido numa matriz usualmente polimérica, onde a reduzida mobilidade molecular do polímero vítreo [*i.e.*, polímero no qual a temperatura de transição vítrea (T_g) está acima da temperatura ambiente] impede a nucleação e consequente recristalização no estado sólido (SUN; LEE, 2014a).

Polímeros como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e acetato succinato de hidroxipropilcelulose (HPMCAS) e polímeros vinílicos como poli(vinilpirrolidona) (PVP) e poli(vinilpirrolidona-co-vinil acetato) (PVPVA) podem ser mencionados como polímeros que apresentam T_g significativamente maiores do que a temperatura ambiente, sendo capazes de manter uma concentração de fármaco supersaturado *in vivo* por um longo período para permitir a absorção ideal.

Conhecer os aspectos físico-químicos de uma DSA é indispensável para alcançar a melhor performance desse sistema. A interação fármaco-polímero, por exemplo, é fundamental para entender as questões que determinam o sucesso de uma dispersão. Muitos estudos dedicam esforços em compreender e relatar os problemas associados as DSAs, como a carga do fármaco, a estabilidade do sistema e seu desempenho de dissolução (JANSSENS; VAN DEN MOOTER, 2009; SERAJUDDIN, 1999).

A Figura 2 representa os possíveis estados nos quais uma DSA pode estar organizada. Idealmente, uma DSA é um sistema de fase única que contém o fármaco completamente dissolvido na matriz polimérica (*solid solution*). Em outro estado possível, o fármaco encontra-se disperso em pequenos domínios amorfos no polímero (*amorphous solid dispersion*) e, realisticamente, as DSAs apresentam-se como uma combinação destes dois estados. Num último cenário indesejável, a dispersão sólida pode apresentar o fármaco disperso em domínios cristalinos, caracterizando uma dispersão cristalina (*crystalline solid dispersion*), onde o estado termodinâmico favoreceu a recristalização no estado sólido, com perda significativa da performance do sistema e sua capacidade de gerar solução supersaturada (SUN; LEE, 2014a).

Figura 2 – Organizações de uma dispersão sólida amorfa.



Fonte: Extraído de Sun & Lee (2014a).

O ganho de solubilidade cinética de uma DSA está associado ao fato de que, na ausência de rede cristalina, o fármaco dissolve-se com mais facilidade. Este fato pode ser explicado pela relação termodinâmica entre a solubilidade de equilíbrio do fármaco cristalino e a solubilidade cinética do fármaco amorfo, de acordo com a Equação 1:

$$\frac{C_{S_{\text{amorfo}}}}{C_{S_{\text{cristalino}}}} = e^{\frac{\Delta G}{RT}} \quad (1)$$

onde ΔG é a energia livre de Gibbs, R a constante universal dos gases e T a temperatura em Kelvin (ALONZO et al., 2010; HANCOCK; PARKS, 2000).

3.1.1 Obtenção de dispersões sólidas amorfas

O processo de obtenção é uma etapa crucial para definir a qualidade de uma DSA devido à instabilidade físico-química intrínseca do fármaco na forma amorfa, que pode comprometer a estabilidade da formulação principalmente a longo prazo. Existem diversas técnicas de obtenção de DSAs, entre estas as mais conhecidas são a secagem por pulverização (do inglês *spray-drying*), a extrusão a quente (do inglês

hot-melt extrusion) e a evaporação de solvente (do inglês *solvent-cast*). Apesar de diferentes entre si, todas elas seguem o mesmo princípio de desfazer a estrutura de rede do fármaco cristalino, convertendo-a a um estado sólido amorfo ou uma solução sólida, seja por fusão através da aplicação de calor seja por solubilização em um solvente.

A secagem por pulverização é um processo industrial amplamente utilizado para obter materiais sólidos a partir de um líquido através do bombeamento de uma solução (como uma combinação de polímero e fármaco dissolvidos num solvente) para um atomizador dentro de uma câmara de secagem. O líquido atomizado, quando exposto ao ar de secagem em altas temperaturas, forma uma pluma de pequenas gotículas e praticamente todo solvente é evaporado. No caso da obtenção de DSAs através deste método, pode haver a formação de um gel na parte externa das gotículas obtidas devido à propriedade filmogênica de alguns polímeros usados. Esse gel aprisiona o fármaco em sua forma amorfa na matriz polimérica, produzindo uma DSA fisicamente estável (FRIESEN et al., 2008).

A extrusão a quente também vem aparecendo entre os estudos que buscam uma abordagem mais eficiente para a fabricação de DSAs mais estáveis. Além disso, aparece como uma estratégia de produção em escala mais rápida e tem o potencial de minimizar o tempo de lançamento no mercado (ALZHRANI et al., 2022). É um método que oferece vantagens, como a ausência do uso de solventes e facilidade de empregar em nível industrial. A extrusão a quente envolve a mistura de um fármaco com um ou mais excipientes, em geral polímeros, que podem fundir, formando uma dispersão sólida do fármaco no polímero. A massa fundida é extrudada e resfriada, dando origem a um material sólido (CENSI et al., 2018).

O método de evaporação de solventes aparece como um método mais simples e barato por ser baseado na obtenção de DSAs através da secagem de solvente usando apenas uma estufa de circulação de ar. Além de permitir a obtenção de quantidades menores de sistemas (*i.e.*, a nível laboratorial). Por outro lado, é uma técnica que envolve algumas desvantagens como a demora na obtenção, a perda de massa de sistema durante o processo e um nível menor de estabilidade para o sistema. A técnica de evaporação de solventes consiste em dissolver fármaco e polímero em solvente orgânico até formar uma mistura homogênea, que será secada lentamente em estufa de circulação de ar por 24 horas até obter um filme fino e

translúcido. O pó obtido vem da trituração do filme e o tamanho das partículas é determinado por tamisação.

Quando o polímero a ser usado no preparo da DSA é insolúvel em solventes orgânicos, o método de evaporação de solventes pode ser adaptado para a técnica de inchaço-sorção (do inglês *swelling-sorption*), onde uma solução concentrada do fármaco é preparada e o polímero é disperso nessa solução de carregamento. A mistura passa por agitação magnética durante três dias para atingir o equilíbrio, depois é filtrada, seca em papel filtro e, por fim, seca em estufa de circulação de ar durante três dias. A obtenção dos pós de DSA também se dá por trituração e tamisação.

Na última década, houve um aumento relevante de produtos baseados em DSAs comercialmente disponíveis. A Tabela 1 resume alguns produtos farmacêuticos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, entre 2016 e 2020, baseados em DSAs. Atualmente, existem vários métodos disponíveis, cada um com suas vantagens e limitações (BHUIBAL et al., 2021).

Tabela 1 – Exemplos de produtos baseados em DSAs aprovados pelo FDA.

| Nome comercial | Substância química | Método de obtenção | Fabricante | Ano de aprovação |
|----------------|--|---------------------|-------------|------------------|
| Venclexta® | Venetoclax | Extrusão | AbbVie | 2016 |
| Zepatier® | Elbasvir + Grazoprevir | <i>Spray drying</i> | Merck | 2016 |
| Mavyret™ | Pibrentasvir + Glecaprevir | Extrusão | AbbVie | 2017 |
| Lynparza® | Olaparibe | Extrusão | AstraZeneca | 2018 |
| Orilissa® | Elagolix | Granulação | AbbVie | 2018 |
| Erleada® | Apalutamida | <i>Spray drying</i> | Janssen | 2018 |
| Trikafta® | Elexacaftor + Ivacaftor + Tezacaftor | <i>Spray drying</i> | Vertex | 2019 |
| Symdeko® | Tezacaftor + Ivacaftor | <i>Spray drying</i> | Vertex | 2019 |
| Braftovi® | Encorafenib | Extrusão | Pfizer | 2020 |
| Oriahnn™ | Elagolix + Estradiol + Acetato de Noretindrona | Extrusão | AbbVie | 2020 |

Fonte: Adaptado de BHUIBAL et al. (2021).

3.2 DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO *NON-SINK*

O sucesso final de uma dispersão sólida é determinado pelo seu desempenho na dissolução após administração oral. Logo, o ensaio de dissolução *in vitro* é a principal ferramenta para analisar a eficiência das DSAs. Este é um teste amplamente conhecido e empregado pela indústria farmacêutica, usado para garantir a qualidade

e eficácia da maioria das formas farmacêuticas orais sólidas convencionais, através da taxa de dissolução, que determina a quantidade de substância ativa que está em solução num dado intervalo de tempo. A maioria das dissoluções é conduzida sob condição *sink*, que pode ser descrita como a dissolução em que o volume do meio de dissolução é pelo menos três vezes o necessário para formar solução saturada (USP 38, 2015), garantindo que a taxa de dissolução do fármaco não será afetada por sua concentração de saturação.

Por outro lado, para formulações não-convencionais, como os sistemas de liberação de fármaco baseados na geração de supersaturação, o teste de dissolução *in vitro* sob condição *sink* pode não ser capaz de estabelecer uma avaliação adequada da performance do sistema, visto que formulações supersaturadas, como as DSAs, tendem a gerar concentrações significativamente superiores do fármaco no trato gastrointestinal, distanciando-se do conceito de condição *sink*.

Para avaliar o desempenho das DSAs, é preciso um ensaio de dissolução que seja capaz de simular o comportamento do fármaco no TGI, cujo volume seja viável para produzir a supersaturação, que facilitará a passagem do fármaco através das membranas biológicas. Portanto, a dissolução deve ser conduzida sob condição *nonsink*, onde a concentração do meio de dissolução deve ser maior que a concentração de supersaturação do fármaco, resultando não mais num perfil de taxa de dissolução, mas num perfil de solubilidade cinética (PSC), sendo possível avaliar a capacidade de sistemas de produzir supersaturação, assim como investigar a recristalização.

Para caracterizar o grau de distância das condições *sink*, um *sink index* (SI) adimensional foi proposto por Sun et al. (2012a), de acordo com a Equação 2:

$$SI = \frac{C_s \times V}{dose} \quad (2)$$

onde C_s é a solubilidade de equilíbrio do fármaco cristalino no meio de dissolução específico, V é o volume do meio de dissolução e “*dose*” o total de fármaco na amostra do teste. De forma resumida, um valor de SI igual a 10 representa a condição *sink* ideal, onde a dose produz uma concentração pelo menos 10 vezes abaixo da C_s do fármaco. Da mesma forma, um SI menor que 1 representa uma condição em que a supersaturação é possível, caracterizando a condição *nonsink*.

3.3 O PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

Inicialmente, DSAs eram majoritariamente preparadas usando polímeros solúveis em água, *e.g.*, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polietilenoglicol (PEG), por apresentarem a capacidade de promover a liberação imediata do fármaco no meio de dissolução. Esses estudos focavam principalmente em aumentar a taxa de dissolução, através de uma rápida dissolução do sistema, em comparação ao fármaco cristalino. Essas formulações eram comumente analisadas por meio de dissolução sob condição *sink*, utilizando um alto volume de meio.

O perfil de dissolução dos fármacos liberados das DSAs em condição *sink* apresenta alta taxa de dissolução devido à solubilização imediata do fármaco amorfo, que se encontra num estado de alta energia, atingindo 100% de liberação já nos primeiros minutos. Sendo assim, o perfil de dissolução gerado fornecerá apenas informações sobre a taxa de dissolução, ou seja, sobre a velocidade com que os sistemas alcançam o 100% de liberação. Isso porque o meio de dissolução *sink* (*i.e.*, um meio insaturado) fornece as condições para que o fármaco se dissolva completamente, o que significa dizer que a concentração máxima teórica produzida no meio durante a dissolução sempre aparecerá abaixo da concentração de equilíbrio do fármaco. Desse modo, a capacidade do sistema de gerar concentrações acima da solubilidade de equilíbrio não será observada e, portanto, os benefícios das DSAs, como estratégia para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis, não podem ser acessados quando as condições *sink* forem mantidas (VAN SPEYBROECK et al., 2010b).

Entretanto, quando a dissolução é conduzida sob condição *non-sink* (*i.e.*, condição que se assemelha ao microambiente gastrointestinal de volume limitado), é possível gerar valores de concentração máxima teórica que ultrapassam a C_s do fármaco cristalino. Esta supersaturação gerada é transitória, uma vez que as concentrações tendem a cair ao longo do tempo devido à tendência espontânea de recristalização do fármaco, e pode ser calculada de acordo com a Equação 3:

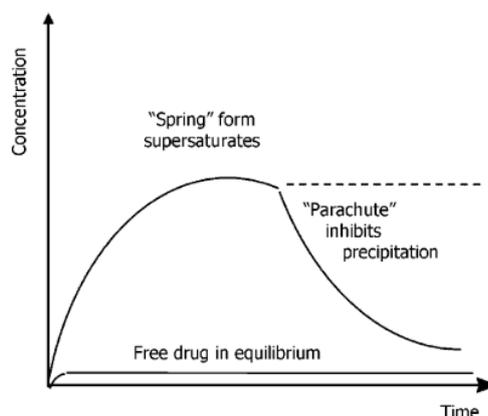
$$s = \frac{C}{C_s} \quad (3)$$

onde S é a supersaturação, C é a concentração máxima gerada no meio e C_s é a concentração de equilíbrio do fármaco cristalino. Nesse sentido, o Perfil de Solubilidade Cinética (PSC) será o resultado que permite avaliar a evolução da supersaturação ao longo do tempo.

A escolha do polímero que será usado no preparo de uma DSA é uma etapa fundamental. Pois, a depender do mecanismo que o carreador libera o fármaco no meio de dissolução, é possível otimizar a performance do sistema e obter um PSC capaz de sustentar a supersaturação e retardar a recristalização do fármaco.

A liberação de fármacos a partir de DSAs baseadas em polímeros hidrossolúveis é mediada por um mecanismo de dissolução do carreador (SUN; LEE, 2015b). Desse modo, quando o polímero se dissolve, há a liberação imediata do fármaco no meio. Esta liberação instantânea sob condição *non-sink* pode desencadear uma rápida solubilização seguida de uma recristalização igualmente rápida do fármaco, gerando um PSC conhecido como “mola e paraquedas”, do inglês *spring and parachute* Figura 3. Geralmente, este perfil depende de fatores associados às características do polímero, como o peso molecular, para produzir supersaturações sustentadas. Entretanto, sistemas baseados em polímeros que não apresentam esta característica tendem a apresentar diminuições abruptas nas concentrações atingidas, afetando os benefícios das DSAs como estratégia para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis (SUN; LEE, 2015d).

Figura 3 – Perfil caracterizado pelo padrão “mola e paraquedas”.



Fonte: Adaptado de Psimadas et al. (2012).

Nesse sentido, esforços têm sido concentrados na necessidade de otimizar a liberação dos fármacos no meio de dissolução a partir dos polímeros. Idealmente, a partir de um polímero inibidor da recristalização, capaz de gerar um perfil que apresente uma boa geração de supersaturação bem como a sua sustentação por tempo suficiente à absorção do princípio ativo.

Portanto, polímeros insolúveis, como o hidroxipropilcelulose de baixa substituição (L-HPC), poli 2-hidróxiethylmetacrilato (PHEMA) e o PVP reticulado (cPVP), vêm sendo investigados como carreadores para DSAs. Diferente dos polímeros solúveis, os carreadores insolúveis liberam o fármaco lentamente por um mecanismo conhecido como difusão controlada. Estes sistemas possuem a capacidade de evitar a rápida taxa de geração de supersaturação através do mecanismo de difusão controlado por fatores como o inchaço e tamanho de partícula do carreador (SCHVER; NADVORNY; LEE, 2020b). No entanto, a velocidade e amplitude de liberação destes sistemas podem não alcançar níveis de concentração suficientes do ponto de vista biofarmacêutico, levando em consideração o tempo de trânsito no TGI (BUTLER; DRESSMAN, 2010b).

3.4 INIBIÇÃO POLIMÉRICA DA RECRISTALIZAÇÃO

Um mecanismo para aumentar os benefícios das DSAs é prolongar a supersaturação por meio da adição de polímeros que retardam a precipitação do fármaco – os chamados inibidores de precipitação poliméricos (IPPs). Historicamente, IPPs como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) demonstraram sustentar períodos de supersaturação transitória e metaestável que são longos o suficiente para melhorar a absorção de fármacos pouco solúveis (SUYS et al., 2018; YAMASHITA et al., 2003).

Para sistemas que lidam com fármacos pouco solúveis, manter a supersaturação é algo desejável porque a alta concentração gerada no TGI atua como uma força motriz propulsora da absorção. Desse modo, há um interesse crescente em retardar a recristalização dos fármacos usando aditivos poliméricos (SCHRAM; TAYLOR; BEAUDOIN, 2015b).

Polímeros solúveis em água têm sido usados em formulações farmacêuticas por muitos anos e embora os polímeros sejam geralmente considerados quimicamente inertes, eles são conhecidos por formar complexos com pequenas moléculas em soluções aquosas. Historicamente, diversos autores dedicaram-se a

investigar as interações de fármacos com vários polímeros solúveis em água, como polietilenoglicóis, polipropilenoglicóis, polivinilpirrolidona e carboximetilcelulose. Entretanto, ainda há pouca elucidação sobre como polímeros solúveis podem atuar retardando a precipitação.

Alguns mecanismos de inibição de recristalização que podem ser mencionados são (a) adsorção do polímero à superfície do cristal dependente de hidrofobicidade (ILEVBARE et al., 2012b; SCHRAM; TAYLOR; BEAUDOIN, 2015b); (b) interação fármaco-polímero via ligações de hidrogênio (RAGHAVAN et al., 2001) e (c) ação surfactante polimérica (ARAI; MURATA; SHINODA, 1971; SAITO, 1967; SCHICK, 1989).

A adsorção do polímero na superfície do cristal é considerada por alguns autores um mecanismo de inibição que age nos estágios da nucleação e do crescimento do cristal, sendo uma etapa fundamental à estabilização do sistema. A adsorção do polímero afeta o crescimento do cristal bloqueando os locais para incorporação de novas unidades de crescimento, inibindo a formação de unidades cristalinas maiores. Polímeros com um certo nível de hidrofobicidade demonstraram ser mais eficazes para retardar a precipitação de modelos contendo fármacos hidrofóbicos (ILEVBARE et al., 2012a).

Fatores como a hidrofobicidade, interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio têm contribuído para o processo de adsorção. Estas interações podem ser de natureza física ou química. As forças de van der Waals e forças eletrostáticas (ligações íon-íon, íon-dipolo e dipolo-dipolo) geralmente são as responsáveis pela adsorção física, conhecidas por serem interações reversíveis, enquanto a adsorção química ocorre por meio de ligação covalente e geralmente é forte e irreversível (ILEVBARE et al., 2012a; LOFTSSON; FRIRIKSDÓTTIR; GUMUNDSDÓTTIR, 1996).

Fármacos que possuem determinados grupos funcionais podem apresentar altos níveis de interação com os grupos funcionais hidroxila de polímero solúveis, sobretudo aqueles a base de celulose, formando pontes de hidrogênio como mecanismo de inibição da nucleação. A força da interação fármaco-polímero determina o tempo de latência à formação da nucleação. O PVP, por exemplo, com apenas um grupo carbonil de ligação de hidrogênio por unidade de monômero precisará de uma grande quantidade do polímero para surtir o mesmo efeito de inibição quando comparado a polímeros como o HPMC que apresenta uma interação muito mais forte.

A inibição da precipitação pela adição de polímeros solúveis às DSAs também pode ser explicada através da ação surfactante, agindo como um tensoativo que pode aumentar a dissolução do fármaco, mantendo-o por mais tempo em condições supersaturadas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

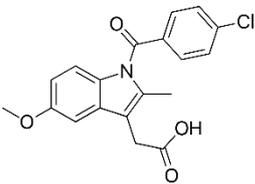
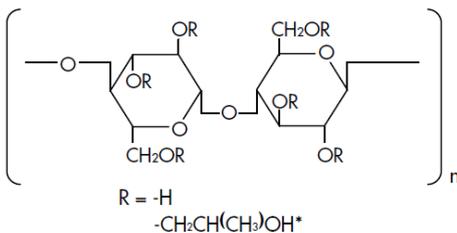
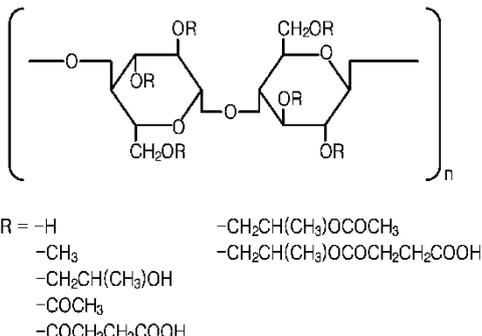
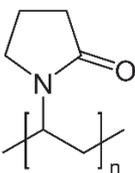
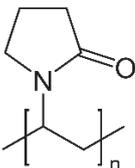
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição grau LH-32 e Hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato grau MF foram doadas da Shin-Etsu Chemical Co (Tóquio, Japão). A polivinilpirrolidona (PVP K-30 e K-90) foram adquiridas da BASF. Indometacina (99%, polimorfo γ) foi adquirida da Sigma-Aldrich Canada (Toronto, Canada). Todos os outros reagentes foram de grau analítico e usados assim que recebidos.

4.2 FÁRMACO E POLÍMEROS UTILIZADOS NO ESTUDO

A Tabela 2 sumariza as estruturas moleculares e importantes características físico-químicas dos materiais selecionados para o estudo. A IND foi escolhida por ser um fármaco-modelo amplamente empregado em estudos com DSAs, além de ter suas propriedades físico-químicas bem estabelecidas na literatura (ALONZO et al., 2010; ENGINEERING, 2006; GURNASINGHANI; BHATT; LALLA, 1989; PATEL; ANDERSON, 2013).

O polímero L-HPC foi selecionado por ser insolúvel e apresentar alto percentual de inchaço em água, o que possibilita perfil de liberação imediata. Em contrapartida, o HPMCAS foi selecionado por ser um polímero insolúvel de liberação retardada, e esta combinação nos permitiu avaliar diferentes frentes de impacto na adição dos polímeros solúveis. Já o PVPK30 e o PVPK90 foram adicionados para variar o peso molecular, principal característica que impacta nas propriedades físico-químicas de um polímero solúvel (como viscosidade, formação de gel e taxa de dissolução), a fim de avaliar os impactos distintos de suas adições para endereçar as hipóteses do estudo.

Tabela 2 – Propriedades físico-químicas dos materiais empregados no estudo.

| Molécula | Estrutura química | Solubilidade em água | Peso molecular (g.mol ⁻¹) |
|--------------------|---|--|---------------------------------------|
| Indometacina |  | Praticamente insolúvel em pHs ácidos (pKa = 4,5) | 357,79 |
| L-HPC (grau LH-32) |  | Insolúvel | 115.000 ¹ |
| HPMCAS (grau MF) |  | Insolúvel (abaixo de pH 5) | 17.000 ² |
| PVP (grau K30) |  | Solúvel | 44.000-54.000 |
| PVP (grau K90) |  | Solúvel | 900.000 - 1.200000 |

¹ Alvarez-Lorenzo et al. (2000).² Fukasawa e Obara (2004).

Fonte: A autora (2022).

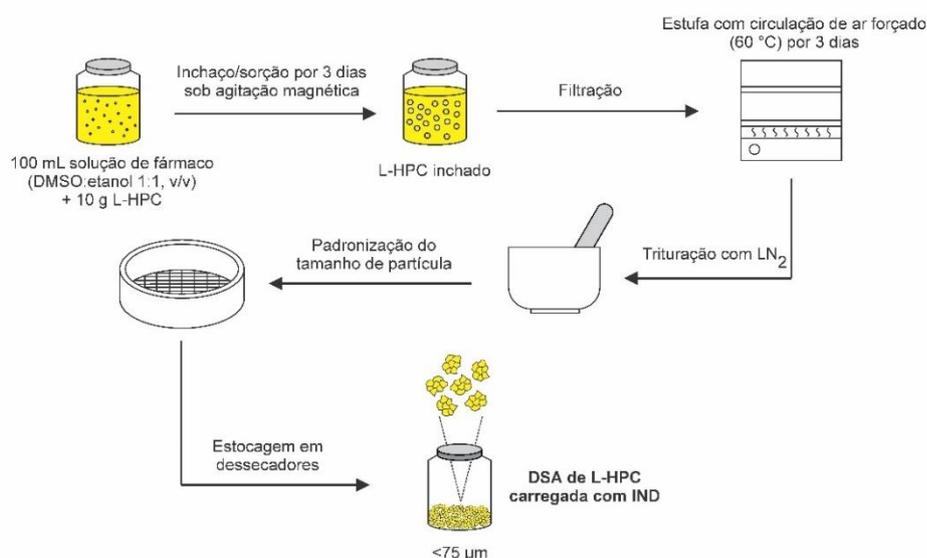
4.3 PREPARO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

4.3.1 Método de inchaço/sorção

As DSAs de L-HPC e IND foram obtidas pelo método de inchaço/sorção. Inicialmente, uma solução de IND com concentração de 50 mg/mL foi preparada em

uma mistura de etanol:dimetilsulfóxido (DMSO) (1:1, v/v). Aproximadamente 10 g de L-HPC (grau LH-32) foram dispersos em 100 mL da solução de fármaco e submetidos à agitação magnética por 3 dias para atingir o equilíbrio. As soluções foram filtradas e o conteúdo sólido foi cuidadosamente seco com papel filtro para remover qualquer excesso de solução remanescente. A massa resultante foi seca em estufa de circulação de ar forçado à 60 °C por 3 dias, e os pós adquiridos foram padronizados para <75 µm de tamanho de partícula, com auxílio de pequena quantidade de nitrogênio líquido para evitar a recristalização no estado sólido. As DSAs de L-HPC foram nomeadas como IND-LHPC. Um resumo ilustrativo do procedimento pode ser visualizado na Figura 4.

Figura 4 – Procedimento de inchaço/sorção para o preparo de dispersões sólidas amorfas de L-HPC carregado com fármaco.



Fonte: A autora (2022).

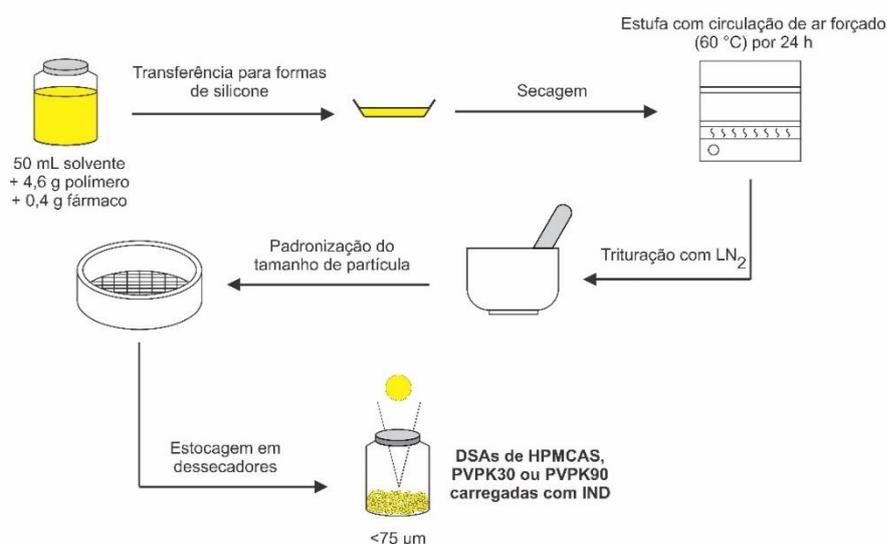
O conteúdo de IND nas DSA foi determinado através da suspensão de 10 mg do sistema em 100 mL de etanol absoluto. A suspensão foi agitada em agitador orbital durante 3 dias para liberação total do fármaco e depois centrifugada a 12000 RPM. Uma pequena quantidade do sobrenadante foi coletada e analisada em um espectrofotômetro Varian Cary® 50 Bio UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara, Califórnia, EUA). As absorvâncias foram analisadas e comparadas a uma curva de calibração de IND entre 5–30 µg/mL, preparadas em etanol. Os experimentos foram realizados em triplicata.

4.3.2 Método de evaporação de solventes

O preparo das DSAs à base de HPMCAS, PVP-K30 e PVP-K90 contendo 8% de IND foi realizado através do método de evaporação de solventes. Para o HPMCAS, os sistemas foram preparados dissolvendo completamente cerca de 400 mg de IND e 4600 mg do polímero em 60 mL de metanol, até formar solução límpida. Em seguida, a solução foi distribuída em forma de silicone antiaderente e o solvente foi removido em estufa convencional a 40 °C durante 24 horas. Os sistemas de PVP seguiram o mesmo procedimento do HPMCAS, diferindo no tipo e volume de solvente usado, que foram 40 mL de álcool etílico absoluto. Os filmes foram pulverizados em gral e pistilo de porcelana com auxílio de pequenas quantidades de nitrogênio líquido e a massa obtida foi padronizada para <math><75\ \mu\text{m}</math> de tamanho de partícula. Os sistemas obtidos foram nomeados de IND-HPMCAS, IND-PVP-K30 e IND-PVP-K90. Um resumo ilustrativo do procedimento pode ser visualizado na Figura 5.

O conteúdo de IND nas DSAs de HPMCAS e PVP foi determinado através da completa dissolução de 10 mg de DSA em 100 mL de etanol absoluto. A quantificação espectrofométrica foi realizada de acordo com os procedimentos de leitura descritos na Seção 4.5.

Figura 5 – Procedimento de evaporação de solventes para o preparo de dispersões sólidas amorfas de HPMCAS e PVPs carregadas com indometacina.



Fonte: A autora (2022).

4.4 CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA

Análises de calorimetria de diferencial exploratória (DSC) foram realizadas em um calorímetro Shimadzu DSC-60 (Shimadzu, Tokyo, Japão) sob manta de nitrogênio. Amostras de aproximadamente 5 mg foram pesadas em cadinhos de alumínio, seladas a frio e analisadas na faixa de 30-250 °C a 10 °C/min. Um cadinho hermeticamente fechado foi usada como referência durante os experimentos.

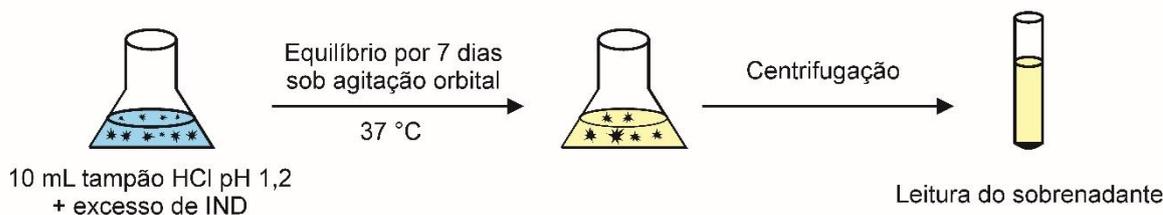
Os resultados podem ser encontrados no Apêndice A – ANÁLISES DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA DOS MATERIAIS DO ESTUDO. Todas as dispersões demonstraram perfil amorfo sob análise térmica, onde não foi verificado presença de sinal de fusão cristalina da IND na faixa de temperatura prevista, próximo a 162 °C. A temperatura de transição vítrea dos polímeros e dispersões não foi caracterizada na análise, uma vez que a técnica não foi empregada com sensibilidade suficiente para este objetivo.

4.5 DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO

A solubilidade aquosa de IND foi determinada no meio de dissolução (tampão HCl pH 1,2) através do método *shake-flask* (Figura 6). Para tanto, frascos foram preenchidos com 10 mL de meio de dissolução e, em seguida, saturados com IND e agitados em vórtex durante 5 minutos. As suspensões foram postas sob agitação orbital constante à 150 RPM em incubadora *shaker* por 7 dias à 37 °C. Após este tempo, as amostras foram retiradas e centrifugadas a 8000 RCF e o sobrenadante lido em espectrofotômetro Varian Cary® 50 Bio UV-Vis (Agilent Technologies, Santa Clara, Califórnia, EUA) a 320 nm. As absorbâncias foram coletadas e comparadas a curvas de calibração de IND preparadas na faixa de 2–10 µg/mL em meio de dissolução.

O mesmo procedimento foi realizado na presença de 25 mg de PVPK30 ou PVPK90 pré-dissolvidos, mesma concentração encontrada nos ensaios de dissolução onde houve presença destes polímeros adicionados, para investigar a capacidade de cada PVP em alterar a C_s de IND e elaborar a discussão.

Figura 6 – Esquema de determinação da solubilidade de IND através do método *shake-flask*.



Fonte: A autora (2022).

4.6 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

Testes de dissolução na condição *non-sink* foram realizados para avaliar o perfil de solubilidade cinética de IND liberada das DSAs isoladas, assim como da DSA misturada com polímero solúvel. Na condição *non-sink*, a quantidade equivalente de fármaco utilizada em cada teste é suficiente para ultrapassar sua solubilidade de equilíbrio, possibilitando a supersaturação e os consequentes fenômenos de nucleação e recristalização durante o teste de dissolução. Desta forma, os perfis de solubilidade cinética construídos são capazes de avaliar a capacidade do sistema de evitar a recristalização e manter supersaturações estáveis em dissolução.

Todos os testes de dissolução foram realizados utilizando uma dose equivalente a 5 mg de IND em 250 mL de meio de dissolução tampão HCl pH 1,2 (USP). Os testes foram realizados em dissolutor Varian VanKel 7100 (Agilent Technologies, Santa Clara, Califórnia, EUA) equipado com aparato USP 2, a $37 \pm 0,5$ °C e 150 RPM. Os testes foram realizados na ausência e na presença de PVPK30 ou PVPK90, obedecendo uma proporção de 1:10 DSA:PVP (m/m). DSAs de IND-PVPK30 e IND-PVPK90 também foram testadas para fins comparativos, e testes também foram realizados adicionando cada polímero respectivo a fim de obedecer a mesma proporção 1:10 DSA:PVP (m/m). As massas reais utilizadas em cada teste estão descritas na Tabela 3.

Após o início do teste, alíquotas de 1 mL foram retiradas nos tempos predeterminados (3, 7, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 e 120 min) e imediatamente centrifugadas a 8000 RCF. Uma pequena porção do sobrenadante equivalente a 500 µL foi removida para leitura espectrofotométrica em 320 nm. Nenhuma diluição foi necessária considerando a faixa de trabalho usual de IND entre 2–30 µg/mL. Os testes foram realizados em triplicata.

Tabela 3 – Descrição do desenho experimental dos ensaios de dissolução sob condição *nonsink*.

| Teste | Fármaco/sistema | Massa de fármaco/sistema ¹ | PVPK30 adicionado | PVPK90 adicionado |
|-------|------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | Indometacina | 5 mg | 0 | 0 |
| 2 | Indometacina | 5 mg | 625 mg | 0 |
| 3 | Indometacina | 5 mg | 0 | 625 mg |
| 4 | [DSA] IND–L-HPC | 62,5 mg | 0 | 0 |
| 5 | [DSA] IND–L-HPC | 62,5 mg | 625 mg | 0 |
| 6 | [DSA] IND–L-HPC | 62,5 mg | 0 | 625 mg |
| 7 | [DSA] IND–HPMCAS | 62,5 mg | 0 | 0 |
| 8 | [DSA] IND–HPMCAS | 62,5 mg | 625 mg | 0 |
| 9 | [DSA] IND–HPMCAS | 62,5 mg | 0 | 625 mg |
| 10 | [DSA] IND-PVPK30 | 62,5 mg | 0 | 0 |
| 11 | [DSA] IND-PVPK30 | 62,5 mg | 567,5 mg ² | 0 |
| 12 | [DSA] IND-PVPK90 | 62,5 mg | 0 | 0 |
| 13 | [DSA] IND-PVPK90 | 62,5 mg | 0 | 567,5 mg ² |

¹ Considerando o teor de fármaco = 8% (m/m) nos sistemas, esta massa equivale a 5 mg de IND (57,5 mg de polímero + 5 mg de IND).

² Esta massa foi calculada para somar a mesma quantidade de polímero solúvel presente nos outros testes, onde o próprio sistema IND-PVPK30 ou IND-PVPK90 já carregam 57,5 mg de polímero (57,5 mg de polímero presente na DSA + 567,5 mg de polímero puro = 625 mg de polímero total).

Fonte: A autora (2022).

Os dados das dissoluções foram analisados em termos de área sob a curva (ASC), concentração máxima (C_{max}) e eficiência de dissolução (ED%), dado pela fórmula:

$$ED\% = \frac{ASC}{ASC_{m\acute{a}x}} \quad (4)$$

onde $ASC_{m\acute{a}x}$ representa a área sob a curva máxima teórica de qualquer dissolução, obtida a partir da área total do gráfico.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO *NON-SINK*

Ensaio de dissolução sob condição *non-sink*, em dose e tamanho de partículas fixos, foram realizados para verificar a influência da presença do PVPK30 ou PVPK90 – polímeros solúveis de diferentes pesos moleculares – no PSC da IND. Sistemas de DSAs contendo IND foram preparados com L-HPC e HPMCAS – polímeros insolúveis de liberação imediata e prolongada, respectivamente. A Tabela 4 sumariza os parâmetros globais de C_{\max} , ASC e eficiência de dissolução (ED%) encontrados experimentalmente, em todas as dissoluções do estudo. Os resultados obtidos a partir das hipóteses testadas neste estudo foram separados por figuras que serão discutidas a seguir.

Tabela 4 – Parâmetros de concentração máxima (C_{\max}), área sob a curva (ASC) e eficiência de dissolução (ED) das dissoluções realizadas no estudo.

| Teste | Material | C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) | ASC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$) | ED (%) |
|-------|---------------------------|---------------------------------|---|-----------------|
| 1 | Indometacina | $0,6 \pm 1,1$ | 32 ± 4 | $1,4 \pm 0,2$ |
| 2 | Indometacina + PVPK30 | $1,2 \pm 0,021$ | $113 \pm 0,1$ | $4,7 \pm 0,003$ |
| 3 | Indometacina + PVPK90 | $3,1 \pm 0,2$ | 235 ± 14 | $9,8 \pm 0,6$ |
| 4 | [DSA] IND-LHPC | $15,5 \pm 0,3^*$ | 1161 ± 118 | $48,4 \pm 4,9$ |
| 5 | [DSA] IND-LHPC + PVPK30 | $16,8 \pm 0,4^*$ | $1846 \pm 74^{***}$ | $76,9 \pm 3,1$ |
| 6 | [DSA] IND-LHPC + PVPK90 | $15,5 \pm 0,5^*$ | 1685 ± 65 | $70,2 \pm 2,7$ |
| 7 | [DSA] IND-HPMCAS | $3,1 \pm 0,5$ | 272 ± 36 | $11,4 \pm 1,5$ |
| 8 | [DSA] IND-HPMCAS + PVPK30 | $3,6 \pm 0,2$ | $361 \pm 9^{**}$ | $15 \pm 0,4$ |
| 9 | [DSA] IND-HPMCAS + PVPK90 | $3,9 \pm 0,3$ | $385 \pm 19^{**}$ | $16,1 \pm 0,8$ |
| 10 | [DSA] IND-PVPK30 | $16,6 \pm 0,4$ | 1554 ± 33 | $64,8 \pm 1,4$ |
| 11 | [DSA] IND-PVPK30 + PVPK30 | $17 \pm 0,4$ | $1911 \pm 83^{***}$ | $79,6 \pm 3,4$ |
| 12 | [DSA] IND-PVPK90 | $18 \pm 0,1$ | $1911 \pm 66^{***}$ | $79,6 \pm 2,8$ |
| 13 | [DSA] IND-PVPK90 + PVPK90 | $18,7 \pm 0,3$ | 2075 ± 79 | $86,5 \pm 3,3$ |

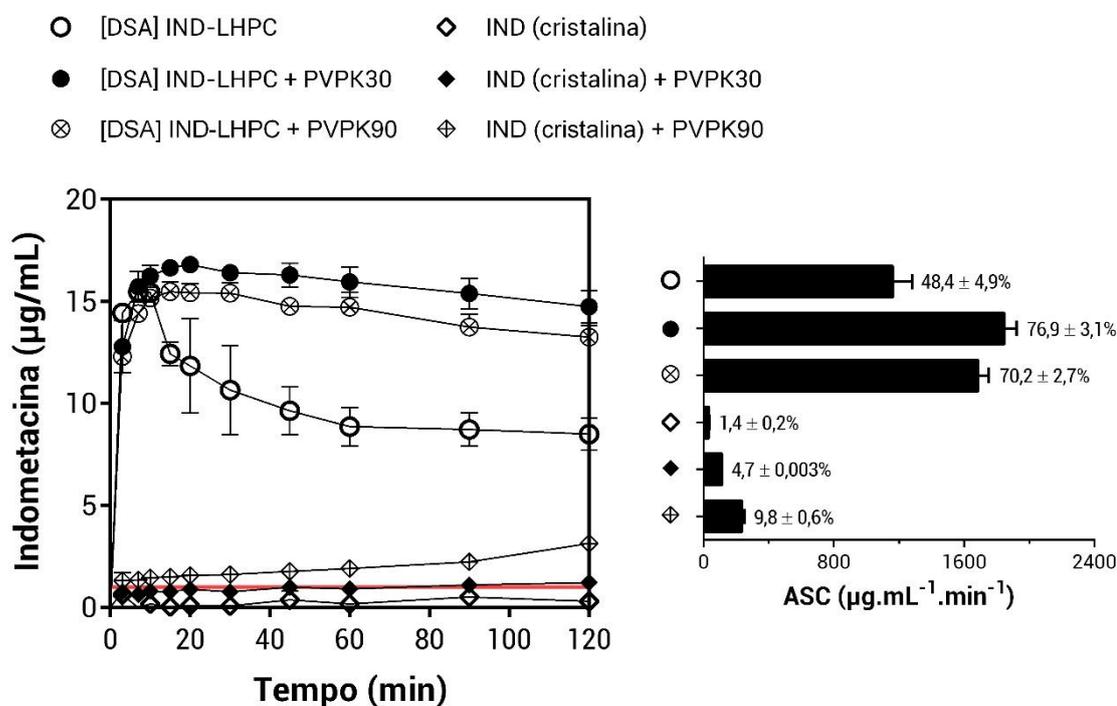
* | ** | ***: $p > 0,05$ (teste t não-pareado bicaudal, 95% intervalo de confiança).

Fonte: A autora (2022).

Inicialmente, para acessar à hipótese de que a presença de um polímero solúvel no meio de dissolução exerce influência sobre o PSC de um fármaco liberado de uma DSA baseada em polímero insolúvel, ensaios de dissolução do sistema IND-LHPC foram realizados na ausência e na presença do PVP-K30. Os resultados encontrados podem ser observados na Figura 7.

A presença do PVP-K30 no meio de dissolução alterou o PSC produzido pelo sistema IND-LHPC. Vê-se que houve um efeito sobre o processo de recristalização do fármaco, produzindo supersaturação sustentada ao longo do tempo em comparação com o sistema na ausência do polímero solúvel. A $C_{m\acute{a}x}$ alcançada pelo sistema adicionado de PVP-K30 ($16,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$) foi estatisticamente igual ($p > 0,05$) à $C_{m\acute{a}x}$ do sistema na ausência de PVP ($15,5 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$). Por outro lado, a ASC do sistema IND-LHPC+PVPK30 ($1846 \pm 74 \mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$) apresentou diferença relevante, haja visto o aumento na sustentação da supersaturação, quando comparada à ASC do sistema IND-LHPC ($1161 \pm 118 \mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$). A eficiência de dissolução, *i.e.*, o valor em porcentagem da ASC em comparação ao 100% de liberação, do sistema na presença do PVPK30 ($76,9 \pm 3,1\%$) também foi maior que a do sistema na ausência do polímero solúvel ($48,4 \pm 4,9\%$). Isto se mostra um resultado positivo levando em consideração os esforços voltados a aprimorar a performance das DSAs a partir da geração de supersaturações cada vez mais sustentadas. Principalmente, considerando a possibilidade de melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis *in vivo*. O PVP-K90 exibiu um comportamento semelhante ao do PVP-K30, alterando o PSC da IND liberada de L-HPC, demonstrando um efeito inibitório sobre a precipitação do fármaco. Porém, apresentou valores inferiores de $C_{m\acute{a}x}$, ASC e ED% em comparação ao K30. O que chama a atenção no efeito produzido pela adição de PVPK90 é sua ação sobre a C_s do fármaco cristalino. A dissolução de IND cristalina + PVPK90 gerou uma $C_{m\acute{a}x}$ ($3,1 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$) que ultrapassou em três vezes a C_s da IND. Devido ao seu peso molecular maior que o PVP-K30, o PVP-K90 tende a exibir uma propriedade surfactante superior ao K30, diminuindo a tensão superficial entre a IND e o meio de dissolução, o que leva ao aumento na C_s do fármaco. Em contrapartida, os parâmetros de dissolução do sistema IND-LHPC+PVPK30 exibiram valores maiores comparados aos parâmetros do IND-LHPC+PVPK90. Isto sugere que o PVP-K90, devido ao seu alto peso molecular, pode ter modificado a viscosidade do meio de dissolução, dificultando a difusão do fármaco através de sua matriz insolúvel.

Figura 7 – Perfis de solubilidade cinética de IND isolada em tampão HCl pH 1,2, ou liberada de DSAs de L-HPC, na presença ou ausência de PVPK30 ou PVPK90. A linha vermelha representa a solubilidade de equilíbrio de IND cristalina no meio de dissolução (~1 µg/mL). Barras de erro representam o desvio padrão (n=3).



Fonte: A autora (2022).

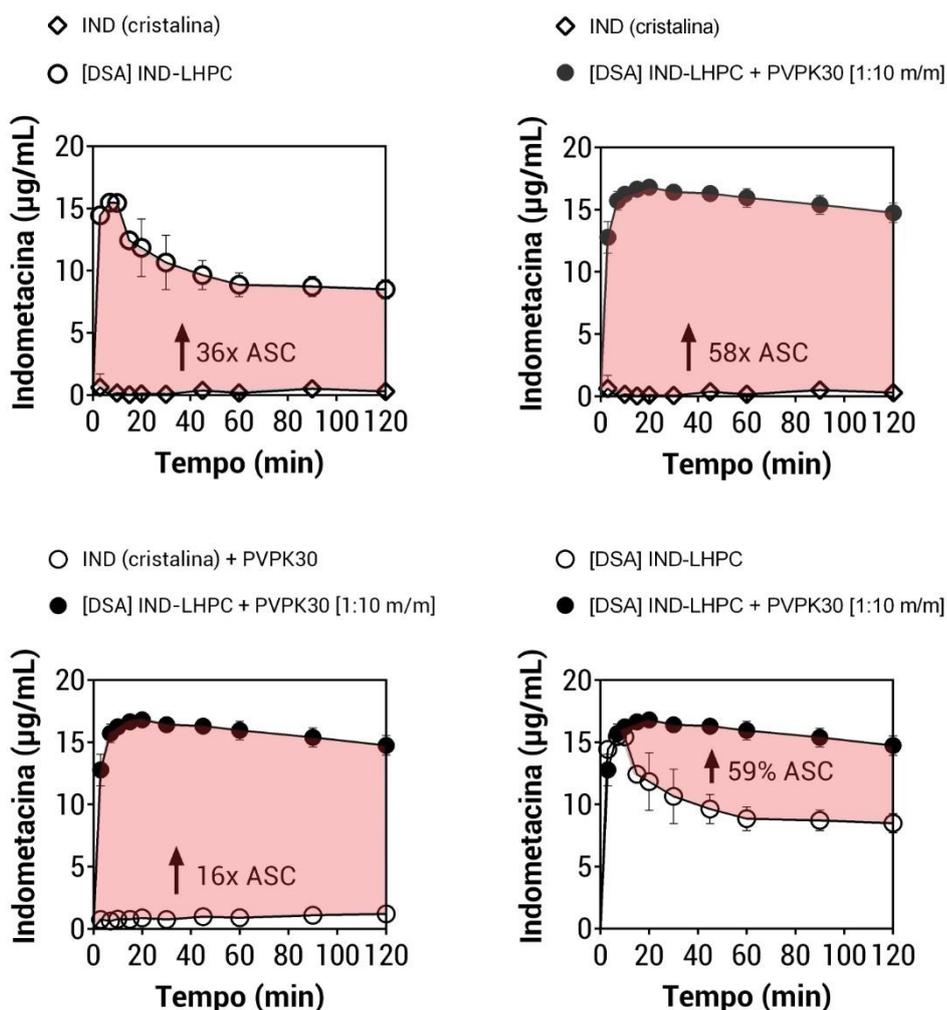
A Figura 8 ilustra a vantagem do sistema IND-LHPC + PVPK30 frente a IND cristalina, a IND cristalina na presença do PVPK30, ao sistema IND-LHPC. Todos os gráficos demonstram ganhos consideráveis de ASC. A ASC da DSA adicionada de polímero solúvel mostrou-se cerca de 58 vezes superior à ASC gerada pelo fármaco cristalino, 16 vezes à ASC do fármaco cristalino na presença do PVP e 59% maior que a ASC produzida pelo sistema IND-LHPC.

É pertinente destacar que os resultados da DSA de IND-LHPC já representam uma vantagem significativa na capacidade de gerar concentrações acima da C_s da IND em pH 1,2 (~1 µg/mL), atendendo ao objetivo do sistema supersaturante. Por ser um polímero de alto inchaço, o PSC gerado pelo IND-LHPC apresenta liberação imediata já nos primeiros minutos de dissolução, produzindo uma $C_{máx}$ ($15,5 \pm 0,3$ µg/mL) que ultrapassou em mais que 15 vezes o valor da concentração de saturação do fármaco e uma ASC (1161 ± 118 µg/mL.min) cerca de 36 vezes superior à ASC da IND cristalina (32 ± 4 µg/mL.min). Entretanto, a liberação imediata é seguida de queda

acentuada nas concentrações devido à recristalização do fármaco. Isso pode ser atribuído ao fato de que quanto maior a taxa de geração de supersaturação, ou seja, quanto maior a velocidade com que a supersaturação se acumula ao longo do tempo, mais rápido será o processo de nucleação e recristalização do fármaco. Em contrapartida, taxas de geração de supersaturação mais graduais demonstraram maior capacidade em sustentar a supersaturação (SUN; LEE, 2013b). Desse modo, a adição de um polímero solúvel à DSA baseada em polímero insolúvel de liberação imediata apresentou capacidade de otimizar este sistema a partir da inibição da recristalização do fármaco.

Figura 8 – Perfis de solubilidade cinética comparativos em tampão HCl pH 1,2 de IND, seleccionados da Figura 8. A área vermelha representa a área sob a curva líquida entre cada sistema respectivo.

Barras de erro representam o desvio padrão (n=3).



Fonte: A autora (2022).

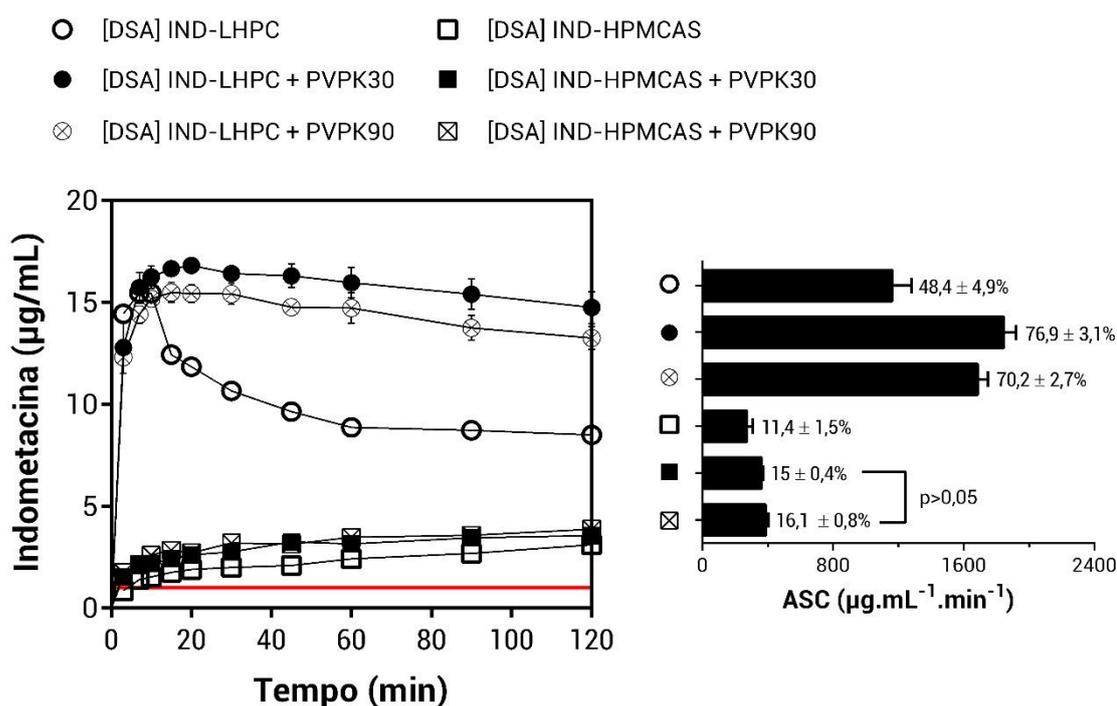
Partindo do pressuposto de que o polímero solúvel poderia ter aumentado a C_s do fármaco, gerando concentrações mais sustentadas durante a dissolução, além do teste de solubilidade do fármaco na ausência e na presença do PVP-K30, realizou-se o ensaio de dissolução do fármaco cristalino puro na ausência e na presença do polímero solúvel. Ambos os resultados não demonstraram alterações significativas no valor da C_s da IND. A $C_{máx}$ obtida durante a dissolução do fármaco cristalino foi de $0,6 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$, enquanto a $C_{máx}$ resultante da dissolução do fármaco cristalino adicionado de PVP foi de $1,2 \pm 0,021 \mu\text{g/mL}$. Vale destacar que apesar de a dissolução da IND cristalina + PVPK30 ter produzido uma ASC ($113 \pm 0,1 \mu\text{g/mL}$) mais que três vezes superior à ASC produzida pela IND cristalina pura ($32 \pm 4 \mu\text{g/mL}$), esse ganho não foi suficiente para gerar concentrações acima da C_s do fármaco. Sendo assim, um possível aumento na C_s da IND pode não ser a principal razão da alteração promovida pelo PVP-K30 no PSC do sistema IND-LHPC.

A passagem do fármaco dissolvido para o cristalino, *i.e.*, a recristalização, ocorre em duas etapas: nucleação e crescimento de cristais. Os polímeros em dispersões sólidas ou adicionados a estas podem interferir em um ou ambos os processos, interagindo com o fármaco física ou quimicamente, seja mudando as propriedades do meio de dissolução, seja estabelecendo ligações moleculares com o fármaco (HUANG; DAI, 2014b). Nesse sentido, alguns polímeros são conhecidos pela sua capacidade de retardar o processo de nucleação, enquanto outros adsorvem na superfície dos cristais para impedir o processo de crescimento de cristais (ILEVBARE et al., 2012b). O L-HPC é um polímero insolúvel e, portanto, não interage com o fármaco dissolvido na solução de dissolução. Carreadores insolúveis apresentam um mecanismo de liberação mediado pela difusão do fármaco. A velocidade com que o fármaco se difunde para o meio de dissolução é o que determina o perfil de liberação e recristalização que será exibido pelo fármaco. Isto corrobora a atuação do PVPK30 como responsável por produzir o retardo na recristalização observados na Figura 7, através de possíveis interações entre a IND e o polímero dissolvido.

O resultado apresentado pela adição de PVPK30 à DSA de IND-LHPC levou à investigação do efeito de outro polímero solúvel com diferente peso molecular - PVPK90 - sobre o PSC da IND liberada do L-HPC. Além disso, para verificar se há influência do polímero solúvel não apenas sobre a fase de recristalização, como também na liberação do fármaco de sua matriz polimérica insolúvel, estudos de

dissolução foram conduzidos com o sistema IND-HPMCAS, outro carreador insolúvel, porém de liberação prolongada. Os resultados encontram-se na Figura 9.

Figura 9 – Perfis de solubilidade cinética em tampão HCl pH 1,2 de IND liberada de DSAs isoladas preparadas com L-HPC ou HPMCAS e na presença dos polímeros solúveis PVP-K30. A linha vermelha representa a solubilidade de equilíbrio de IND cristalina no meio de dissolução ($\sim 1 \mu\text{g/mL}$). Barras de erro representam o desvio padrão ($n=3$).



Fonte: A autora (2002).

A incorporação de uma quantidade de cada um desses polímeros (PVP-K30 e PVP-K90) em uma solução tampão HCl pH 1,2 mostrou efeitos inibitórios na precipitação de indometacina a partir de soluções supersaturadas. Na presença dos polímeros solúveis (IND-LHPC + PVPK30 e IND-LHPC + PVPK90), o PSC revelou maior capacidade em sustentar a supersaturação, demonstrando uma eficiência de dissolução de $76,9 \pm 3,1\%$ e $70,2 \pm 2,7\%$ para os sistemas contendo PVP-K30 e PVP-K90 respectivamente. Isto representa uma diferença na eficiência de dissolução maior que 20% para ambos os sistemas comparados àquela produzida na ausência dos polímeros solúveis ($48,4 \pm 4,9\%$). Este prolongamento na supersaturação sugere que os polímeros podem ter interagido com o fármaco na solução supersaturada, retardando a recristalização. A ASC do sistema adicionado de PVPK30 mostrou um

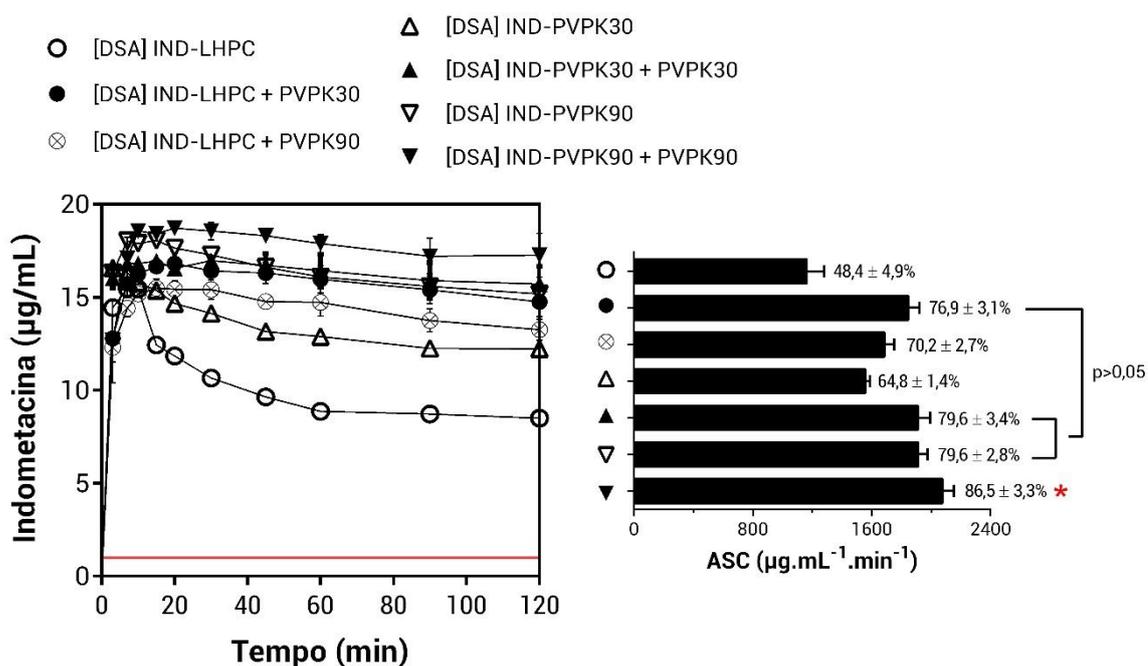
valor levemente superior ($1846 \pm 74 \mu\text{g/mL}$) ao valor de ASC do sistema contendo PVPK90 ($1685 \pm 65 \mu\text{g/mL}$), sendo a diferença entre os sistemas de apenas aproximadamente $161 \mu\text{g/mL}$. Apesar de, aparentemente, não se tratar de diferenças muito expressivas, admite-se que, para os sistemas com L-HPC, o PVPK30 revelou maior capacidade de inibição da recristalização. Quanto à influência sobre a liberação do fármaco a partir do L-HPC, pode-se dizer que ambos os polímeros não demonstraram efeito sobre a capacidade de produzir $C_{\text{máx}}$ significativamente maiores ou menores que aquela produzida pelo sistema não acrescido de polímero. A C_{max} do sistema IND-LHPC foi de $15,5 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$, enquanto a $C_{\text{máx}}$ para o sistema IND-LHPC+PVPK30 foi de $16,8 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$ e para IND-LHPC+PVPK90 foi de $15,5 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$. Isso pode ser atribuído ao comportamento de liberação imediata do L-HPC, uma vez que, ao liberar o fármaco já nos primeiros minutos de dissolução, não há tempo suficiente para ocorrer interação dos PVPs com o L-HPC.

Ao contrário do L-HPC, o HPMCAS é um polímero de liberação lenta e foi testado, sobretudo, para verificar a influência dos polímeros solúveis sobre a etapa de liberação do fármaco. Mais uma vez, os resultados não demonstraram uma capacidade significativamente superior dos sistemas adicionados de polímeros solúveis em produzir $C_{\text{máx}}$ ($3,6 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ para IND-HPMCAS + PVPK30 e $3,9 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ para IND-HPMCAS + PVPK90) acima da $C_{\text{máx}}$ do sistema composto apenas pelo fármaco e o polímero insolúvel ($3,1 \pm 0,5 \mu\text{g/mL}$). Apesar das diferenças serem muitos sutis nos valores produzidos pela adição dos PVPs no sistema de HPMCAS, vale destacar a possibilidade de influência dos polímeros solúveis produzirem ASC superior em comparação ao sistema isolado, isto pode ser atribuído tanto a uma possível ação dos PVPs sobre a etapa de liberação quanto à alteração na solubilidade do fármaco provocada pelos polímeros solúveis. Quanto à supersaturação, apesar do sistema IND-HPMCAS produzir concentrações acima da C_s da IND, não houve geração de supersaturação capaz de provocar uma recristalização observável durante os 120 minutos de dissolução e, portanto, os efeitos inibitórios dos PVPs não puderam ser observados.

A mistura física de DSAs baseadas em polímeros insolúveis com polímero solúvel demonstrou vantagem, em termos de ASC, quando comparada ao sistema isolado, sobretudo para os sistemas de L-HPC. Isto levou à investigação dessa comparação com DSAs baseadas em polímeros solúveis, a fim de verificar se a vantagem da associação de uma DSA de carreador insolúvel com polímero solúvel

permanece frente à DSA de carreador solúvel. Os resultados estão expressos na Figura 11.

Figura 10 – Perfis de solubilidade cinética em tampão HCl pH 1,2 de IND liberada de DSAs isoladas preparadas com L-HPC, PVPK30 ou PVPK90 ou na presença de PVP-K30 ou PVP-K90. A linha vermelha representa a solubilidade de equilíbrio de IND cristalina no meio de dissolução (~1 µg/mL). Barras de erro representam o desvio padrão (n=3).



Fonte: A autora (2002).

Os ensaios de dissolução das dispersões baseadas em polímero solúvel foram conduzidos na ausência e na presença de adição do respectivo polímero solúvel. Isto é, os sistemas IND-PVPK30 e IND-PVPK90 foram submetidos à dissolução, bem como os sistemas IND-PVPK30+PVPK30 e IND-PVPK90+PVPK90. Esta adição de polímero solúvel aos sistemas já baseados em carreadores solúveis visou manter a proporção de PVP (1:10 m/m) igual àquela adicionada aos sistemas de carreadores insolúveis, respeitando a quantidade de polímero disponível para interagir com a dose de fármaco usada (5 mg). Os resultados demonstraram que os parâmetros de $C_{máx}$ e ASC e ED% das dispersões de carreadores solúveis alcançaram valores maiores comparados às dispersões de carreadores insolúveis. Em termos de ASC, isto se destaca principalmente para os sistemas IND-PVPK90 ($1911 \pm 66 \mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$), IND-PVPK90+PVPK90 ($2075 \pm 79 \mu\text{g/mL}\cdot\text{min}$) e IND-PVPK30+PVPK30 (1911 ± 83

$\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$) quando comparados aos sistemas baseados em polímero insolúvel. O sistema de IND-PVPK90+PVPK90, por exemplo, alcançou uma ASC 23% maior que o sistema IND-LHPC+PVPK90. Além disso, vale destacar que o IND-PVPK90+PVPK90 foi o melhor sistema para todos os parâmetros de dissolução ($C_{\text{máx}}$, ASC e Eficiência e dissolução). Em seguida, os sistemas que demonstraram um melhor desempenho de ASC foram IND-PVPK90, IND-PVPK30+PVPK30 e IND-LHPC+PVPK30. Em termos de eficiência de dissolução, estes sistemas foram considerados estatisticamente iguais. A dissolução do sistema IND-PVPK30 se mostrou superior apenas frente ao sistema IND-LHPC, mas não ultrapassou os valores de ASC dos sistemas de IND-LHPC adicionados de polímero solúvel (IND-LHPC+PVPK30 e IND-LHPC+PVPK90 apresentaram valores de ASC de $1846 \pm 74 \mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$ e $1685 \pm 65 \mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{min}$, respectivamente). De modo geral, os resultados mostraram que a adição de polímero solúvel ao sistema baseado em carreador insolúvel não foi superior à DSA preparada com o respectivo polímero solúvel.

Ao contrário do comportamento dos sistemas IND-LHPC+PVPK30 e IND-LHPC+PVPK90, em que o sistema adicionado de PVP-K30 apresentou vantagem frente ao sistema contendo PVP-K90, entre as DSAs baseadas em carreadores solúveis acrescidas dos seus respectivos polímeros solúveis, a que apresentou melhor desempenho foi a de PVP-K90. Desta vez, a ação surfactante do PVP de maior peso molecular ficou em evidência, produzindo concentrações maiores e mais sustentadas. Desta vez, diferente do que acontece no L-HPC, o fármaco está liberado de uma matriz solúvel (o PVP-K90), que não depende da difusão do fármaco, mas da dissolução do carreador. Isto sugere que o efeito do PVP-K90 pode depender do tipo de mecanismo de liberação do fármaco da sua matriz polimérica.

6 CONCLUSÃO

Diversos polímeros são conhecidos pela indústria farmacêutica como inibidores da precipitação. Neste trabalho, foram explorados, pela primeira vez, resultados da mistura física de PVPK30 ou PVPK90 – polímeros solúveis – à DSAs de IND baseadas em carreadores insolúveis. Ambos os polímeros demonstraram capacidade de modular o PSC da IND. O perfil apresentado pelas dispersões baseadas em L-HPC mudou de uma liberação imediata seguida de recristalização acentuada para liberação imediata seguida de supersaturação sustentada ao longo do tempo. Quanto ao perfil das dispersões baseadas em HPMCAS, não houve tempo suficiente para observar mudanças significativas no PSC, devido à liberação lenta do fármaco a partir da matriz polimérica. Existe uma tendência na forma como polímeros solúveis agem sobre a precipitação de fármacos a partir de soluções supersaturadas. De maneira geral, esses polímeros podem agir nos processos de nucleação ou recristalização do fármaco por diferentes mecanismos, retardando a precipitação. No entanto, este efeito do polímero solúvel sobre o PSC é heterogêneo, necessitando de uma avaliação individual de cada caso.

Os resultados deste estudo mostraram que, em termos de ASC, a vantagem da adição de um polímero solúvel de alto peso molecular, como o PVPK90, pode depender do mecanismo pelo qual o fármaco é liberado no meio de dissolução. Quando adicionado ao sistema IND-LHPC, cujo mecanismo de liberação é controlado por difusão, o PVPK90 alcançou uma ASC menor em comparação aos valores de ASC alcançados pela DSA de PVPK90 e a DSA de PVPK90 acrescida de mais PVPK90, cujo mecanismo de liberação é a dissolução controlada. Já o sistema de IND e PVPK30 foi superior ao sistema de IND e L-HPC contendo PVPK30 apenas quando adicionado de mais PVPK30. Ainda assim, é difícil explicar as mudanças nas taxas de precipitação apenas com base nessas informações, havendo a necessidade de investigar os mecanismos de inibição da recristalização apresentados por esses sistemas de forma mais aprofundada.

REFERÊNCIAS

- ALONZO, David E.; ZHANG, Geoff G. Z.; ZHOU, Deliang; GAO, Y.; TAYLOR, Lynne S. Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. **Pharmaceutical Research**, [S. l.], v. 27, n. 4, p. 608–618, 2010. DOI: 10.1007/s11095-009-0021-1.
- ALVAREZ-LORENZO, C.; GÓMEZ-AMOZA, J. L.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 197, n. 1–2, p. 107–116, 2000. DOI: 10.1016/S0378-5173(99)00456-1.
- ALZHRANI, Abdullah; NYAVANANDI, Dinesh; MANDATI, Preethi; YOUSSEF, Ahmed Adel Ali; NARALA, Sagar; BANDARI, Suresh; REPKA, Michael. **A systematic and robust assessment of hot-melt extrusion-based amorphous solid dispersions: Theoretical prediction to practical implementation**. **International Journal of Pharmaceutics** Elsevier, , 2022. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121951.
- AMIDON, Gordon L.; LENNERNÄS, Hans; SHAH, Vinod P.; CRISON, John R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995. DOI: 10.1023/A:1016212804288. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617530>. Acesso em: 27 set. 2017.
- ARAI, Haruhiko; MURATA, Moriyasu; SHINODA, Kozo. The interaction between polymer and surfactant: The composition of the complex between polyvinylpyrrolidone and sodium alkyl sulfate as revealed by surface tension, dialysis, and solubilization. **Journal of Colloid and Interface Science**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 223–227, 1971. DOI: 10.1016/0021-9797(71)90284-0.
- BABU, N. Jagadeesh; NANGIA, Ashwini. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 2662–2679, 2011. DOI: 10.1021/cg200492w. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cg200492w>. Acesso em: 24 maio. 2016.
- BEVERNAGE, Jan; BROUWERS, Joachim; BREWSTER, Marcus E.; AUGUSTIJNS, Patrick. **Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: Strategies and issues**. **International Journal of Pharmaceutics**, 2013. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.11.026.
- BHUJBAL, Sonal V.; MITRA, Biplob; JAIN, Uday; GONG, Yuchuan; AGRAWAL, Anjali; KARKI, Shyam; TAYLOR, Lynne S.; KUMAR, Sumit; (TONY) ZHOU, Qi. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S. l.], v. 11, n. 8, p. 2505–2536, 2021. DOI: 10.1016/J.APSB.2021.05.014.
- BOSI, Alfredo. **Céu, inferno: ensaios de crítica literária e ideológica**. 2º ed. São Paulo: Edidora 34, 2003.
- BUTLER, James M.; DRESSMAN, Jennifer B. The Developability Classification System: Application of Biopharmaceutics Concepts to Formulation Development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 99, n. 12, p. 4940–4954, 2010. a. DOI: 10.1002/JPS.22217. Disponível em: <http://jpharmsci.org/article/S0022354915323832/fulltext>. Acesso em: 8 dez. 2021.

BUTLER, James M.; DRESSMAN, Jennifer B. The developability classification system: Application of biopharmaceutics concepts to formulation development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 99, n. 12, p. 4940–4954, 2010. b. DOI: 10.1002/jps.22217.

CENSI, Roberta; GIGLIOBIANCO, Maria Rosa; CASADIDIO, Cristina; DI MARTINO, Piera. Hot Melt Extrusion: Highlighting Physicochemical Factors to Be Investigated While Designing and Optimizing a Hot Melt Extrusion Process. **Pharmaceutics 2018**, Vol. 10, Page 89, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 89, 2018. DOI: 10.3390/PHARMACEUTICS10030089.

DANDA, Lucas José de Alencar; BATISTA, Lorena de Medeiros; MELO, Victor Carvalho Silveira; SOARES SOBRINHO, José Lamartine; SOARES, Monica Felts de La Roca. Combining amorphous solid dispersions for improved kinetic solubility of posaconazole simultaneously released from soluble PVP/VA64 and an insoluble ammonio methacrylate copolymer. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 133, p. 79–85, 2019. DOI: 10.1016/J.EJPS.2019.03.012. Acesso em: 24 nov. 2021.

DINH, Ha T. T.; TRAN, Phuong H. L.; DUAN, Wei; LEE, Beom Jin; TRAN, Thao T. D. Nano-sized solid dispersions based on hydrophobic-hydrophilic conjugates for dissolution enhancement of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 533, n. 1, p. 93–98, 2017. DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2017.09.065. Acesso em: 8 dez. 2021.

ENGINEERING, Biochemical. Thermodynamic Modeling of Activity Coefficient and Prediction of Solubility: Part 2. Semipredictive or Semiempirical Models. **Online**, [S. l.], v. 95, n. 4, p. 798–809, 2006. DOI: 10.1002/jps.

FRIESEN, Dwayne T.; SHANKER, Ravi; CREW, Marshall; SMITHEY, Daniel T.; CURATOLO, W. J.; NIGHTINGALE, J. A. S. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions: An overview. **Molecular Pharmaceutics**, [S. l.], v. 5, n. 6, p. 1003–1019, 2008. DOI: 10.1021/MP8000793/ASSET/IMAGES/LARGE/MP-2008-000793_0016.JPEG.

FUKASAWA, Miyuki; OBARA, Sakaé. Molecular weight determination of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) using size exclusion chromatography with a multi-angle laser light scattering detector. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, [S. l.], v. 52, n. 11, p. 1391–1393, 2004. DOI: 10.1248/cpb.52.1391.

GURNASINGHANI, M. L.; BHATT, H. R.; LALLA, J. K. Indomethacin delivery from matrix controlled release indomethacin tablets. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 211–222, 1989. DOI: 10.1016/0168-3659(89)90043-6.

HAN, Yi Rang; LEE, Ping I. Effect of Extent of Supersaturation on the Evolution of Kinetic Solubility Profiles. **Molecular Pharmaceutics**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 206–220, 2016. DOI: 10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.6B00788. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00788>. Acesso em: 8 dez. 2021.

HANCOCK, Bruno C.; PARKS, Michael. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? **Pharmaceutical Research**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 397–404, 2000. DOI: 10.1023/A:1007516718048. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10870982>. Acesso em: 10 out. 2017.

HUANG, Yanbin; DAI, Wei-Guo. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 18–25, 2014. a.

DOI: 10.1016/j.apsb.2013.11.001. Disponível em: www.elsevier.com/locate/apsb. Acesso em: 26 maio. 2016.

HUANG, Yanbin; DAI, Wei-Guo. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 18–25, 2014. b. DOI: 10.1016/J.APSB.2013.11.001.

ILEVBARE, Grace A.; LIU, Haoyu; EDGAR, Kevin J.; TAYLOR, Lynne S. Understanding polymer properties important for crystal growth inhibition-impact of chemically diverse polymers on solution crystal growth of ritonavir. **Crystal Growth and Design**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 3133–3143, 2012. a. DOI: 10.1021/cg300325p.

ILEVBARE, Grace A.; LIU, Haoyu; EDGAR, Kevin J.; TAYLOR, Lynne S. Understanding polymer properties important for crystal growth inhibition-impact of chemically diverse polymers on solution crystal growth of ritonavir. **Crystal Growth and Design**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 3133–3143, 2012. b. DOI: 10.1021/cg300325p.

JANSSENS, Sandrien; VAN DEN MOOTER, Guy. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, [S. l.], v. 61, n. 12, p. 1571–1586, 2009. DOI: 10.1211/jpp/61.12.0001.

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**, [S. l.], v. 62, p. 543–548, 2013. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.10.007.

LOFTSSON, Thorsteinn; FRIRIKSDÓTTIR, Hafrún; GUMUNDSDÓTTIR, Thrórunn K. The effect of water-soluble polymers on aqueous solubility of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 127, n. 2, p. 293–296, 1996. DOI: 10.1016/0378-5173(95)04207-5.

MARKS, Joyann A.; WEGIEL, Lindsay A.; TAYLOR, Lynne S.; EDGAR, Kevin J. Pairwise polymer blends for oral drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 103, n. 9, p. 2871–2883, 2014. a. DOI: 10.1002/jps.23991.

MARKS, Joyann A.; WEGIEL, Lindsay A.; TAYLOR, Lynne S.; EDGAR, Kevin J. Pairwise polymer blends for oral drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 103, n. 9, p. 2871–2883, 2014. b. DOI: 10.1002/JPS.23991/ATTACHMENT/22FC0B14-CF88-4A4E-8FC1-00F9241278BF/MMC1.DOCX. Disponível em: <http://jpharmsci.org/article/S0022354915304329/fulltext>. Acesso em: 8 dez. 2021.

MENG, Fan; MECKEL, Jordan; ZHANG, Feng. Investigation of itraconazole ternary amorphous solid dispersions based on povidone and Carbopol. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 106, p. 413–421, 2017. DOI: 10.1016/J.EJPS.2017.06.019. Acesso em: 8 dez. 2021.

NELSON, Eino. Solution Rate of Theophylline Salts and Effects from Oral Administration**School of Pharmacy, University of California Medical Center, San Francisco 22. **Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)**, [S. l.], v. 46, n. 10, p. 607–614, 1957. DOI: 10.1002/jps.3030461012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13491466>. Acesso em: 2 out. 2017.

OHYAGI, Naoko; UEDA, Keisuke; HIGASHI, Kenjiro; YAMAMOTO, Keiji; KAWAKAMI, Kohsaku; MORIBE, Kunikazu. Synergetic Role of Hypromellose and Methacrylic Acid Copolymer in the Dissolution Improvement of Amorphous Solid Dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 106, n. 4, p. 1042–1050, 2017. DOI:

10.1016/J.XPHS.2016.12.005. Disponível em:

<http://jpharmsci.org/article/S0022354916418940/fulltext>. Acesso em: 8 dez. 2021.

PATEL, Dhaval D.; ANDERSON, Bradley D. Maintenance of supersaturation II: Indomethacin crystal growth kinetics versus degree of supersaturation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 102, n. 5, p. 1544–1553, 2013. DOI: 10.1002/jps.23498.

PSIMADAS, Dimitrios; GEORGOULIAS, Panagiotis; VALOTASSIOU, Varvara; LOUDOS, George. Combined Use of Crystalline Salt Forms and Precipitation Inhibitors to Improve Oral Absorption of Celecoxib from Solid Oral Formulations. **Journal of pharmaceutical sciences**, [S. l.], v. 101, n. 7, p. 2271–2280, 2012. DOI: 10.1002/jps.

RAGHAVAN, S. L.; TRIVIDIC, A.; DAVIS, A. F.; HADGRAFT, J. Crystallization of hydrocortisone acetate: Influence of polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 212, n. 2, p. 213–221, 2001. DOI: 10.1016/S0378-5173(00)00610-4.

SAITO, Shuji. Solubilization properties of polymer-surfactant complexes. **Journal of Colloid and Interface Science**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 227–234, 1967. DOI: 10.1016/0021-9797(67)90225-1.

SCHICK, M. J. Surfactant science and technology, by Drew Myers, VCH, New York, 1988, 351 pp. Price: \$45.00. **Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters**, [S. l.], v. 27, n. 7, p. 245–246, 1989.

SCHRAM, Caitlin J.; TAYLOR, Lynne S.; BEAUDOIN, Stephen P. Influence of Polymers on the Crystal Growth Rate of Felodipine: Correlating Adsorbed Polymer Surface Coverage to Solution Crystal Growth Inhibition. **Langmuir**, [S. l.], v. 31, n. 41, p. 11279–11287, 2015. a. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b02486.

SCHRAM, Caitlin J.; TAYLOR, Lynne S.; BEAUDOIN, Stephen P. Influence of Polymers on the Crystal Growth Rate of Felodipine: Correlating Adsorbed Polymer Surface Coverage to Solution Crystal Growth Inhibition. **Langmuir**, [S. l.], v. 31, n. 41, p. 11279–11287, 2015. b. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b02486.

SCHVER, Giovanna C. R. M.; NADVORNY, Daniela; LEE, Ping I. Evolution of supersaturation from amorphous solid dispersions in water-insoluble polymer carriers: Effects of swelling capacity and interplay between partition and diffusion. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 581, p. 119292, 2020. a. DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119292. Acesso em: 8 dez. 2021.

SCHVER, Giovanna C. R. M.; NADVORNY, Daniela; LEE, Ping I. Evolution of supersaturation from amorphous solid dispersions in water-insoluble polymer carriers: Effects of swelling capacity and interplay between partition and diffusion. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 581, p. 119292, 2020. b. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119292.

SERAJUDDIN, Abu T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 88, n. 10, p. 1058–1066, 1999. DOI: 10.1021/js980403l.

SERAJUDDIN, Abu T. M. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S. l.], v. 59, n. 7, p. 603–616, 2007. DOI: 10.1016/j.addr.2007.05.010. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X07000816>. Acesso em: 1 jun. 2016.

STEGEMANN, S.; LEVEILLER, F.; FRANCHI, D.; DE JONG, H.; LINDÉN, H. When poor solubility becomes an issue: from early stage to proof of concept. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 249–261, 2007. DOI: 10.1016/J.EJPS.2007.05.110. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17616376/>. Acesso em: 8 dez. 2021.

SUN, Dajun D.; JU, Tzu Chi Rob; LEE, Ping I. Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S. l.], v. 81, n. 1, p. 149–158, 2012. a. DOI: 10.1016/j.ejpb.2011.12.016.

SUN, Dajun D.; JU, Tzu Chi Rob; LEE, Ping I. Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [S. l.], v. 81, n. 1, p. 149–158, 2012. b. DOI: 10.1016/J.EJPB.2011.12.016. Acesso em: 8 dez. 2021.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Evolution of Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: The Effect of Rate of Supersaturation Generation. **Molecular Pharmaceutics**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 4330–4346, 2013. a. DOI: 10.1021/MP400439Q. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/mp400439q>. Acesso em: 7 dez. 2021.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Evolution of Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: The Effect of Rate of Supersaturation Generation. **Molecular Pharmaceutics**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 4330–4346, 2013. b. DOI: 10.1021/MP400439Q.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Crosslinked hydrogels—a promising class of insoluble solid molecular dispersion carriers for enhancing the delivery of poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 26–36, 2014. a. DOI: 10.1016/j.apsb.2013.12.002. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221138351300107X>. Acesso em: 22 maio. 2016.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Crosslinked hydrogels—a promising class of insoluble solid molecular dispersion carriers for enhancing the delivery of poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 26–36, 2014. b. DOI: 10.1016/J.APSB.2013.12.002. Acesso em: 8 dez. 2021.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Evolution of Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: Nonlinear Rate of Supersaturation Generation Regulated by Matrix Diffusion. **Molecular Pharmaceutics**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 1203–1215, 2015. a. DOI: 10.1021/MP500711C. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/mp500711c>. Acesso em: 7 dez. 2021.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 211, p. 85–93, 2015. b. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.06.004.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. **AAPS Journal**, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 1317–1326, 2015. c. DOI: 10.1208/S12248-015-9825-6/FIGURES/8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-015-9825-6>. Acesso em: 7 dez. 2021.

SUN, Dajun D.; LEE, Ping I. Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. **The AAPS Journal**, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 1317–1326, 2015. d. DOI: 10.1208/s12248-015-9825-6.

SUYS, Estelle J. A.; CHALMERS, David K.; POUTON, Colin W.; PORTER, Christopher J. H. Polymeric Precipitation Inhibitors Promote Fenofibrate Supersaturation and Enhance Drug Absorption from a Type IV Lipid-Based Formulation. **Molecular Pharmaceutics**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 2355–2371, 2018. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00206.

VAN DEN MOOTER, Guy. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. **Drug Discovery Today: Technologies**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. e79–e85, 2012. DOI: 10.1016/J.DDTEC.2011.10.002.

VAN SPEYBROECK, Michiel; MELLAERTS, Randy; MOLS, Raf; THI, Thao Do; MARTENS, Johan Adriaan; VAN HUMBEECK, Jan; ANNAERT, Pieter; VAN DEN MOOTER, Guy; AUGUSTIJNS, Patrick. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 41, n. 5, p. 623–630, 2010. a. DOI: 10.1016/J.EJPS.2010.09.002. Acesso em: 8 dez. 2021.

VAN SPEYBROECK, Michiel; MELLAERTS, Randy; MOLS, Raf; THI, Thao Do; MARTENS, Johan Adriaan; VAN HUMBEECK, Jan; ANNAERT, Pieter; VAN DEN MOOTER, Guy; AUGUSTIJNS, Patrick. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 41, n. 5, p. 623–630, 2010. b. DOI: 10.1016/j.ejps.2010.09.002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20850527>. Acesso em: 25 set. 2017.

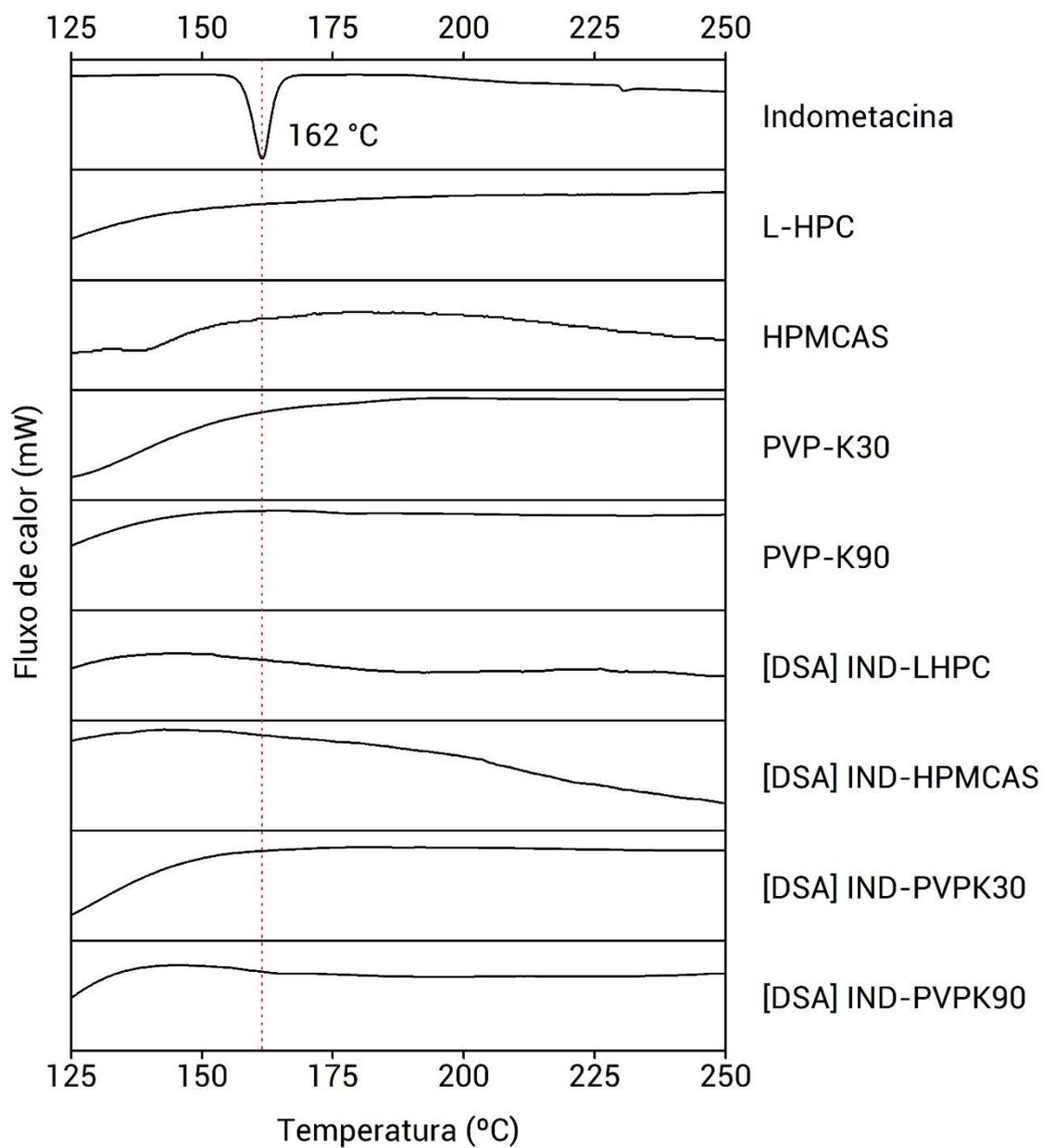
VASCONCELOS, Teófilo; SARMENTO, Bruno; COSTA, Paulo. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, [S. l.], v. 12, n. 23–24, p. 1068–1075, 2007. DOI: 10.1016/J.DRUDIS.2007.09.005.

WILLIAMS, Hywel D.; TREVASKIS, Natalie L.; CHARMAN, Susan A.; SHANKER, Ravi M.; CHARMAN, William N.; POUTON, Colin W.; PORTER, Christopher J. H. **Strategies to address low drug solubility in discovery and development. Pharmacological Reviews**American Society for Pharmacology and Experimental Therapy, , 2013. DOI: 10.1124/pr.112.005660.

XUA, Sen; DAI, Wei Guo. Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 453, n. 1, p. 36–43, 2013. DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2013.05.013.

YAMASHITA, Kazunari; NAKATE, Toshiomi; OKIMOTO, Kazuto; OHIKE, Atsuo; TOKUNAGA, Yuji; IBUKI, Rinta; HIGAKI, Kazutaka; KIMURA, Toshihiro. Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 267, n. 1–2, p. 79–91, 2003. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2003.07.010.

**APÊNDICE A – ANÁLISES DE CALORIMETRIA DIFERENCIAL EXPLORATÓRIA
DOS MATERIAIS DO ESTUDO**



Fonte: A autora (2022).