



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LUCAS JOSÉ DE ALENCAR DANDA

**DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS DO HIDROGEL INSOLÚVEL DE
HIDROXIPROPILCELULOSE PARA INCREMENTO DA SOLUBILIDADE
CINÉTICA DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS EM ÁGUA**

Recife

2022

LUCAS JOSÉ DE ALENCAR DANDA

**DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS DO HIDROGEL INSOLÚVEL DE
HIDROXIPROPILCELULOSE PARA INCREMENTO DA SOLUBILIDADE
CINÉTICA DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS EM ÁGUA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientadora:

Profa.^a Dr^a. Monica Felts de La Roca Soares
Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco
Recife, Brasil

Coorientador:

Prof. Dr. Ping I. Lee
Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto
Toronto, Canada

Recife

2022

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

D176d	Danda, Lucas José de Alencar Dispersões sólidas amorfas do hidrogel insolúvel de hidroxipropilcelulose para incremento da solubilidade cinética de fármacos pouco solúveis em água / Lucas José de Alencar Danda. – 2022. 119 p. : il. Orientadora: Monica Felts de La Roca Soares. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2022. Inclui referências, glossário e apêndices. 1. Dispersão sólida amorfa. 2. Celulose. 3. Indometacina. 3. Posaconazol. 4. Supersaturação. 5. Solubilidade I. Soares, Monica Felts de La Roca (orientadora). II. Título. 617.6 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2023 - 128)
-------	---

LUCAS JOSÉ DE ALENCAR DANDA

**DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS DO HIDROGEL INSOLÚVEL DE
HIDROXIPROPILCELULOSE PARA INCREMENTO DA SOLUBILIDADE
CINÉTICA DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS EM ÁGUA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Aprovado em: 08/04/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Monica Felts de La Roca Soares (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

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

Prof.^a Dr.^a Adriana Raffin Pohlmann (Examinadora Externa)
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Thiago Caon (Examinador Externo)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho (Examinador Externo)
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Pernambuco e ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, que foram o ambiente de florescimento humano, intelectual e acadêmico no qual prosperei durante 12 anos.

Agradeço a minha mãe, Maria de Fátima, e aos meus irmãos, Bruno e Breno, pelos cuidados com meu bem-estar, pelo carinho e orgulho da minha pessoa. Ao meu pai, Tarcísio Danda, por todo apoio na vida e por ter me guiado ao ofício da profissão farmacêutica.

Agradeço aos meus professores, Prof.^a Dra. Monica Felts de La Roca Soares e Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho, por me receberem de portas abertas e compartilharem seu ambiente de trabalho comigo; por toda a confiança depositada na minha forma de trabalhar e pelo encorajamento durante todos esses anos.

Agradeço ao Prof. Dr. Ping I. Lee e a Prof.^a Dr^a. Giovanna Medeiros Schver, por toda a recepção, dedicação, disponibilidade e excelência em auxiliar no meu processo de formação; pelo entusiasmo, simplicidade e curiosidade científica na condução deste trabalho.

Agradeço a minha namorada, Alane Rafaela, pela paciência, entusiasmo e dedicação em me auxiliar na finalização deste trabalho. Sua motivação, profundidade e curiosidade pela profissão que compartilhamos me inspira.

Agradeço aos meus amigos de trabalho do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos e do Departamento de Ciências Farmacêuticas por todo o companheirismo em enfrentar as dificuldades inerentes ao processo de formação do cientista.

Agradeço a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco, pelo apoio financeiro e confiança depositada nos trabalhos que desenvolvi no Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE, desde a minha iniciação científica.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa de doutorado sanduíche com a qual realizei meu estágio de pesquisa na Universidade de Toronto. Experiências como esta representam um limiar de positividade no desenvolvimento acadêmico e na experiência de vida de alguém.

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

RESUMO

O objetivo deste estudo foi de explorar o potencial da hidroxipropilcelulose de baixa substituição (L-HPC), um polímero hidrogel insolúvel em água, como carreador de dispersões sólidas amorfas (DSAs) carregadas com indometacina (IND) ou posaconazol (PCZ) como fármacos modelo. Dois graus de L-HPC (LH-31 e LH-32) foram selecionados com base em diferentes graus de substituições e extensões de inchaço em água. Sistemas com ~10% de fármaco foram obtidos pelo processo de inchaço/sorção, e foram caracterizados por calorimetria diferencial exploratória e difração de raios-X em pó. Os teores de água em equilíbrio de L-HPC e sistemas foram determinados através de um processo de perda por dessecação. Perfis de solubilidade cinética foram construídos através de dissoluções *non-sink* dos sistemas com várias doses (25, 20, 10, 5 e 2,5 mg de IND ou 50, 40, 20, 10 e 5 mg de PCZ) em tamanho de partículas fixo (<75 µm), refletindo a mesma condição de supersaturação para ambos os fármacos. Dois tamanhos de partículas adicionais (150-300 e 300-500 µm) foram testados com doses equivalentes a 5 e 4 mg de IND ou 10 mg de PCZ. Infusões de IND foram realizadas para comparar o perfil de recristalização de IND liberada de L-HPC (LH-31) e IND livre, utilizando uma bomba de infusão acoplada ao aparelho de dissolução. Modelagens matemáticas com taxas de geração de supersaturação constantes foram realizadas para obter a evolução temporal da supersaturação de IND para fins comparativos. L-HPC demonstrou uma alta extensão de inchaço, com $84,3 \pm 0,42\%$ e $79,5 \pm 0,39\%$ de teor de água em equilíbrio, o que se traduz em $5,47 \pm 0,14$ e $3,93 \pm 0,05$ g-água/g-polímero para LH-31 e LH-32, respectivamente. Os perfis de solubilidade cinética foram profundamente influenciados pela explosão inicial na concentração de IND ou PCZ, e quase 100% de liberação foi alcançada na dose de 5 e 4 mg de IND. Não houve diferença apreciável entre as maiores doses de IND (25, 20 e 10 mg), enquanto as de PCZ responderam diferencialmente às doses maiores (50, 40 e 20 mg) com ambos os polímeros. As DSAs de PCZ produziram perfis de solubilidade cinética distintos entre LH-31 e LH-32, onde o grau de substituição mais elevado foi seguido por maior área sob a curva (LH-31>LH-32). O mesmo não aconteceu com DSAs de IND, apesar de demonstrarem aumento diferencial nos tamanhos das partículas após hidratação (LH-31>LH-32). Os tamanhos de partículas maiores tiveram menor ASC devido a menor área superficial para difusão de IND ou PCZ, mas esta importância diminuiu com uma dose/índice de supersaturação menor. Os experimentos de infusão de IND revelaram um perfil de supersaturação sustentado de IND liberada de L-HPC, quando comparados à recristalização de IND injetada, sendo acompanhados pelos resultados de modelagem nas mesmas condições. Uma descontinuidade progressiva da

geração de supersaturação, associada a um mecanismo de *feedback* regulado por difusão, é proposta para explicar o perfil de supersaturação sustentada de IND liberada de L-HPC. A viabilidade do L-HPC como um carreador promissor para tecnologia de DSAs foi acessada, onde sua alta extensão de inchaço mostrou-se uma alternativa potencial aos polímeros solúveis de liberação imediata.

Palavras-chave: dispersão sólida amorfa; celulose; indometacina; posaconazol; supersaturação; solubilidade.

ABSTRACT

The aim of this study was to explore the potential of low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC), a water-insoluble hydrogel polymer, as a carrier of amorphous solid dispersions (ASDs) loaded with indomethacin (IND) or posaconazole (PCZ) as model drugs. Two grades of L-HPC (LH-31 and LH-32) were selected based on different degrees of substitutions and swelling extensions in water. ASDs with ~10% drug loading were obtained through the swelling/sorption process and were characterized by differential scanning calorimetry and powder x-ray diffraction. The equilibrium water contents of L-HPC and ASDs were determined through a loss on drying process. Kinetic solubility profiles were constructed from non-sink dissolutions with various doses (25, 20, 10, 5 and 2.5 mg IND or 50, 40, 20, 10 and 5 mg PCZ) with fixed particle size ($<75\ \mu\text{m}$), representing equivalent degrees of deviation from sink conditions for both drugs. Two additional ASD particle sizes (150-300 and 300-500 μm) were tested at doses equivalent to 5 and 4 mg IND or 10 mg PCZ. IND infusions were performed to compare the recrystallization profile of IND released from L-HPC (LH-31) and free IND, using an infusion pump coupled to the dissolution apparatus. Modeling equations with constant rates of supersaturation generation were solved to obtain the evolution of IND supersaturation over time for comparative purposes. L-HPC showed high water absorption extent, with $84.3 \pm 0.42\%$ and $79.5 \pm 0.39\%$ of equilibrium water contents, which translates to 5.47 ± 0.14 and 3.93 ± 0.05 g-water/g-polymer, for LH-31 and LH-32, respectively. The kinetic solubility profiles were deeply influenced by the initial burst in drug concentration, and almost 100% cumulative release was achieved with 4–5 mg IND doses. There was no appreciable difference between the behavior of higher IND doses, while higher doses of PCZ responded differentially (50, 40 and 20 mg) with both polymers. Furthermore, distinct kinetic solubility profiles between LH-31 and LH-32 were observed with PCZ-loaded ASDs, where the highest degree of substitution was followed by greater area under the curve (LH-31>LH-32). The same did not happen with IND-loaded ASDs, despite their differential increase in particle sizes after hydration/swelling (LH-31>LH-32). Larger particle sizes had lower AUC due to lower surface area for diffusion of either IND or PCZ, but this importance was decreased at a slightly lower dose/supersaturation degree. IND infusion experiments revealed a sustained supersaturation profile of IND released from L-HPC, when compared to free IND recrystallization during infusion, which was followed by the results of the modeling at the same conditions. A progressive discontinuity of the rate of supersaturation generation associated with a feedback-controlled diffusion mechanism is proposed to explain the supersaturation profile of IND released from L-HPC. The feasibility of

L-HPC as a promising carrier for ASD technology was herein accessed, where its high swelling extent proved to be a potential alternative to immediate-release water-soluble polymers.

Keywords: amorphous solid dispersion; cellulose; indomethacin; posaconazole; supersaturation; solubility.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) instituído por Amidon et al. (1995).	25
Figura 2 –	Relação entre os parâmetros biofarmacêuticos de número de dose (Do), número de dissolução (Dn) e a fração absorvida (F), considerando um elevado número de absorção (An).	27
Figura 3 –	Organizações de uma dispersão sólida amorfa dependendo do nível de dispersão do fármaco na matriz polimérica.	31
Figura 4 –	Perfis de dissolução de fenofibrato, sob condição sink, liberado de sílica mesoporosa ordenada insolúvel com tamanhos de partículas decrescentes (FFB:SBA-15 A < FFB:SBA-15 B < FFB:MCM-41). As dissoluções foram conduzidas com fluido intestinal simulado em estado alimentado (FaSSIF) +1% laurilsulfato de sódio.....	32
Figura 5 –	Perfis de dissolução de fenofibrato, sob condição non-sink, liberado de sílica mesoporosa ordenada insolúvel com tamanhos de partículas decrescentes (FFB:SBA-15 A < FFB:SBA-15 B < FFB:MCM-41). As dissoluções foram conduzidas com fluido intestinal simulado em estado alimentado (FaSSIF).	34
Figura 6 –	Esquema teórico da extensão da zona metastável, que fica entre a solubilidade de equilíbrio cristalino e o limiar crítico de supersaturação, que desencadeia uma recristalização mais espontânea e rápida.	35
Figura 7 –	(a) Perfis de solubilidade cinética experimentais de indometacina, liberada a partir de um experimento de infusão com diferentes taxas de infusão, em meio de dissolução (para mais detalhes, favor verificar o texto acima). (b) Perfis de solubilidade cinética simulados de indometacina obtidos pela solução numérica simultânea das Eqs. 13a-e com as expressões escalares das Eqs. 14-16, considerando as constantes da indometacina nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais e de contorno definidas.....	39
Figura 8 –	(a) Perfis de solubilidade cinética experimentais de indometacina amorfa com tamanhos de partículas distintos. (b) Perfis de solubilidade cinética simulada de indometacina, obtidos pela solução numérica simultânea das Eqs. 13a-e (com R^* da Eq. 19), com as Eqs. escalares	

	14-16, em diferentes taxas de dissolução k e constantes da indometacina nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais e de contorno definidas.	40
Figura 9 –	(a) Perfil de solubilidade cinética de indometacina amorfa (Amorphous IND) e IND liberada de poli(metacrilato de hidroxietila) (IND-PHEMA) carregada com 10% de IND, em condições de dissolução supersaturadas. (b) Perfis de solubilidade cinética simulada de IND e IND-PHEMA, este último obtido através da solução numérica simultânea das Eqs. 20, 23, 13 ^a -e (com R^* da Eq. 25) e Eqs. escalares 14-16, considerando as constantes de IND nas Eq. 18a-e, com condições iniciais e de limite definidas.	42
Figura 10 –	Perfis de solubilidade cinética de IND (a) e PCZ (b) liberados de poli(álcool vinílico) (PVA), poli(metacrilato de hidroxietila) (PHEMA) reticulado e Eudragit RS (ED RS PO) com extensões de inchaço distintos, medidos em termos de teor de água em equilíbrio (EWC).	43
Figura 11 –	Etapas do processo de inchaço/sorção utilizadas para a preparação de dispersões sólidas amorfas de de L-HPC.....	47
Figura 12 –	Do lado esquerdo: varreduras espectrais na região ultravioleta-visível de indometacina (IND) e posaconazol (PCZ) no intervalo de 200-600 nm. Do lado direito: ajustes das linhas de tendência das regressões.	48
Figura 13 –	Esquema de infusão de indometacina utilizado no estudo.....	53
Figura 14 –	Análises de calorimetria diferencial exploratória (DSC) entre 30–200 °C e difração de raios-X (PXRD) entre 5–40 °2 θ	57
Figura 15 –	Teor de água em equilíbrio (EWC%) de L-HPC (LH-31 e LH-32) sob diferentes condições. Grupos com * não tiveram diferença significativa nos resultados ($p < 0,05$ em ANOVA bicaudal, 95% de intervalo de confiança). Nota: o conteúdo de etanol:DMSO (1:1, v/v) é considerado um solvente em equilíbrio. Barras de erro representam o desvio padrão experimental ($n=3$).....	58
Figura 16 –	Perfis de solubilidade cinética de indometacina (IND) liberada de dispersões sólidas amorfas preparadas com L-HPC graus LH-31 (IND-31) e LH-32 (IND-32), em vários níveis de dose e tamanho de partículas fixo em $<75 \mu\text{m}$. A linha tracejada representa a solubilidade de equilíbrio de γ -IND no meio de dissolução ($2,1 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Barras de erro representam o desvio padrão ($n=3$).	61

Figura 17 – Perfis de solubilidade cinética de posaconazol (PCZ) liberado de dispersões sólidas amorfas preparadas com L-HPC graus LH-31 (PCZ-31) e LH-32 (PCZ-32), em vários níveis de dose e tamanho de partículas fixo em <75 µm. A linha tracejada representa a solubilidade de equilíbrio de PCZ no meio de dissolução (4 µg.mL ⁻¹). Barras de erro representam o desvio padrão (n=3).	61
Figura 18 – Perfis de solubilidade cinética de indometacina liberada de (a) L-HPC (LH-3, EWC = 81,7%), obtidos neste estudo, (b) PVA (EWC = 54,6%), obtido por Schver <i>et al.</i> (2020). As doses e as condições de dissolução foram as mesmas (para mais detalhes, favor consultar a Seção 3.9). A linha tracejada representa a solubilidade de equilíbrio de γ-IND no meio de dissolução (~2 µg.mL ⁻¹). ns: não significativa (p>0,05). As barras de erro representam o desvio padrão (n=3).	64
Figura 19 – Esquema conceitual dos perfis de solubilidade cinética de indometacina liberada a partir de dispersões sólidas amorfas baseadas em polímeros de L-HPC de alto inchaço, nas condições fornecidas pelo estudo (ver Seção 3.9 para mais detalhes).	65
Figura 20 – Perfis de solubilidade cinética de indometacina e posaconazol liberados de dispersões sólidas amorfas baseadas em L-HPC LH-31 (IND/PCZ-31) e LH-32 (IND/PCZ-32). A linha tracejada representa as solubilidades de equilíbrio de cada droga (2,1 e 4 µg.mL ⁻¹ para IND e PCZ, respectivamente). As barras de erro representam os valores de desvio padrão (n=3).	66
Figura 21 – Fotografias de microscopia de luz polarizada de dispersões sólidas amorfas de L-HPC (LH-31 e LH-32) e indometacina, secas e após hidratação durante a dissolução. Os valores de tamanho médio de partículas (TMP) foram obtidos a partir de 20 medições com uma escala de vidro micrométrica de referência.	69
Figura 22 – Tamanho médio de partículas (TMP) de dispersões sólidas amorfas de L-HPC (LH-31 e LH-32) e indometacina, secas e após hidratação durante a dissolução.	70
Figura 23 – Perfis de solubilidade cinética de indometacina obtidos a partir dos experimentos de infusão descritos na Seção 3.10. O perfil de solubilidade cinética de indometacina liberada de IND-31 foi inserido	

	para comparação (em vermelho). As barras de erro representam os valores de desvio padrão (n=3).	71
Figura 24 –	Análises de calorimetria diferencial exploratória de indometacina recristalizada após liberação de IND-31 (dose de 5 mg), das infusões realizadas e dos polimorfos α e γ	72
Figura 25 –	Perfis de solubilidade cinética simulados de indometacina obtidos a partir da solução numérica simultânea das Eqs. 13a-e com as expressões escalares das Eqs. 14-16, considerando as constantes da indometacina nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais da Eq. 30. O perfil de solubilidade cinética de indometacina liberada de IND-31 foi inserido para comparação (em vermelho). As barras de erro representam os valores de desvio padrão (n=3).	73
Figura 26 –	Esquema conceitual dos perfis geração de supersaturação (esquerda) de solubilidade cinética (direita) de indometacina injetada em meio de dissolução e liberada a partir de dispersões sólidas amorfas de L-HPC.	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estruturas químicas de hidroxipropilcelulose, indometacina e posaconazol com propriedades selecionadas. Nota: a maioria das substituições no L-HPC ocorrem na posição glicopiranosose 6, de acordo com dados de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (ALVAREZ-LORENZO et al., 2000).....	46
Tabela 2 – Doses equivalentes de IND e PCZ utilizadas nos ensaios de dissolução <i>non-sink</i> . As doses de DSA consideram uma carga média de 10% de fármaco em cada lote de DSA (os valores exatos foram considerados em cada caso).....	51
Tabela 3 – Rotinas dos experimentos de infusão de indometacina realizados no estudo.	53
Tabela 4 – Constantes da indometacina e suas fontes, utilizadas nos experimentos de modelagem e obtenção dos parâmetros das Eqs. 18a-e.	54
Tabela 5 – Parâmetros de dissolução correspondentes de C_{max} , t_{max} e $\text{ASC} \pm$ desvio padrão ($n=3$) obtidos dos perfis de solubilidade cinética representados nas Figuras 16 e 17.	62
Tabela 6 – Parâmetros de dissolução correspondentes de C_{max} , t_{max} e $\text{ASC} \pm$ desvio padrão ($n=3$) obtidos dos perfis de solubilidade cinética representados na Figuras 20.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

CAP	Ftalato acetato de celulose
cPVP	Polivinilpirrolidona reticulada
DCS	Sistema de classificação de desenvolvimento
DMA	Dose máxima absorvível
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSA	Dispersão sólida amorfa
DSC	Calorimetria diferencial exploratória
EDO	Equação diferencial ordinária
EDP	Equação diferencial parcial
EWC	Teor de água em equilíbrio
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
GS	Grau de substituição
HPC	Hidroxipropilcelulose
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HPMCAS	Acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose
IND	Indometacina
L-HPC	Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
MCC	Celulose microcristalina
MLP	Microscopia de luz polarizada
PCZ	Posaconazol
PEG	Polietilenoglicol
PHEMA	Poli(metacrilato de hidroxietila)
PSC	Perfil de solubilidade cinética
PVA	Poli(álcool vinílico)
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP/VA	Polivinilpirrolidona/vinil acetato
PXRD	Difração de raios-X
SCB	Sistema de classificação biofarmacêutico
SI	<i>Sink index</i>
SSG	Amido glicolato de sódio

LISTA DE SÍMBOLOS

A	Área superficial
An	Número de absorção
C	Concentração em meio de dissolução
$C_{\max}$	Concentração máxima atingida no teste de dissolução
C_s	Solubilidade de equilíbrio
C_t	Concentração em 100% de liberação
D	Difusibilidade
d	Tamanho molecular
D'	Difusibilidade dentro da matriz de hidrogel
Dn	Número de dissolução
Do	Número de dose
$F(s)$	Taxa de nucleação dependente da supersaturação
G	Taxa de crescimento dos cristais
$g(s)$	Tamanho de partícula crítico dependente da supersaturação
h	Espessura da camada
J_s	Taxa de nucleação
k	Taxa de dissolução
k_B	Constante de Boltzmann
M_o	Maior dose comercialmente disponível de um medicamento
PM	Peso molecular
N	Densidade média do número de partículas
N_0	Número de Avogadro
P_{eff}	Permeabilidade efetiva
r	Raio da partícula
R	Taxa de geração de supersaturação
r'	Raio intestinal
s	Supersaturação
t	Tempo
$t_{\max}$	Tempo no qual $C_{\max}$ foi alcançado
T	Temperatura
T_{diss}	Tempo de dissolução
T_g	Temperatura de transição vítrea

t_{ind}	Tempo de indução
T_m	Temperatura de fusão
T_{res}	Tempo de residência intestinal
T_{si}	Tempo de trânsito intestinal
u	Taxa de precipitação
V_o	Volume relacionado a D_o , equivalente a 250 mL de água destilada
x	Coordenada radial no interior da esfera do hidrogel
α_d	Fração de volume detectável da separação de fases
δ	Espessura da superfície de Gibb (equivalente a ω)
ΔG	Diferença de energia livre de Gibb
ΔH_f	Entalpia de fusão
v	Volume molar
ρ	Densidade do cristal
σ	Tensão interfacial
Σ	Superfície média da partícula de precipitado por unidade de volume
Φ	Raio médio das partículas por unidade de volume
$\Psi(r)$	Tensão interfacial dependente de r
ω	Comprimento capilar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	HIPÓTESES	23
1.2	SIGNIFICÂNCIA.....	23
1.3	OBJETIVO GERAL	24
1.4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
2	REFERENCIAL TEÓRICO	25
2.1	SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO.....	25
2.2	DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS	28
2.2.1	A vantagem de solubilidade dos materiais amorfos	28
2.2.2	Perfis de solubilidade cinética de dispersões sólidas amorfas	31
2.2.3	Evolução da supersaturação a partir de diferentes formas de dependências temporais de taxas de geração de supersaturação	35
2.2.4	Efeito da extensão do inchaço nos perfis de solubilidade cinética de dispersões sólidas amorfas a base de carreadores insolúveis.....	42
3	MATERIAS E MÉTODOS.....	45
3.1	MATERIAIS.....	45
3.2	SELEÇÃO DOS POLÍMEROS E FÁRMACOS	45
3.3	PREPARO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS	46
3.4	PROCEDIMENTOS DE QUANTIFICAÇÃO ANALÍTICA E TRATAMENTO DE DADOS	47
3.5	CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO	49
3.5.1	Calorimetria diferencial exploratória.....	49
3.5.2	Difração de raios-X.....	49
3.5.3	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier	49
3.6	TEOR DE ÁGUA EM EQUILÍBRIO	49
3.7	SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO	50
3.8	ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO <i>NON-SINK</i>	50
3.9	ENSAIOS DE INFUSÃO DE INDOMETACINA	52
3.10	MODELAGEM COM TAXAS CONSTANTES DE GERAÇÃO DE SUPERSATURACÃO	54
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56

4.1	CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO	56
4.2	TEOR DE ÁGUA EM EQUILÍBRIO	57
4.3	ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO <i>NON-SINK</i>	59
4.3.1	Efeito da dose nos perfis de solubilidade cinética	59
4.3.2	Efeito do tamanho de partículas nos perfis de solubilidade cinética	65
4.4	PERFIL DE RECRISTALIZAÇÃO DE INDOMETACINA LIBERADA DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS DE L-HPC	70
5	CONCLUSÕES.....	75
6	PERSPECTIVAS.....	77
	REFERÊNCIAS.....	78
	GLOSSÁRIO	85
	APÊNDICE A – ANÁLISES DE ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER.....	87
	APÊNDICE B – TRABALHOS PUBLICADOS DURANTE O CURSO DE DOUTORADO, EM ORDEM CRONOLÓGICA.....	88
	APÊNDICE C – MANUSCRITO SUBMETIDO AO <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS</i>, COM RESULTADOS PARCIAIS DESTA TESE.....	89

1 INTRODUÇÃO

A baixa solubilidade aquosa de fármacos é um dos aspectos mais desafiadores da tecnologia farmacêutica. Considerando que novas entidades terapêuticas têm se tornado mais lipofílicas (LIPINSKI, 2000; LIPINSKI et al., 1997), fármacos pouco solúveis em água (FPS) representam mais de 70% das alternativas em desenvolvimento no gatilho da inovação terapêutica (WILLIAMS et al., 2013). Várias estratégias para enfrentar esse problema têm sido relatadas nos últimos anos, *e.g.*, formação de sais (KORN; BALBACH, 2014; SERAJUDDIN, 2007), ciclodextrinas (LEONARDI; BOMBARDIERE; SALOMON, 2013), nanopartículas lipídicas (ALOISIO; ANTIMISIARIS; LONGHI, 2017), dispersões sólidas amorfas (FRANK et al., 2012; MENG; MECKEL; ZHANG, 2017; PAWAR et al., 2016; XIE; TAYLOR, 2016). Entre esses sistemas de liberação de fármacos, dispersões sólidas amorfas (DSAs) têm se destacado devido à sua capacidade de aumentar a taxa de dissolução, além de gerar solução supersaturada do FPS, o que aumenta a força motriz para a absorção e leva a uma melhor biodisponibilidade *in vivo* (HANCOCK; PARKS, 2000). Isso é especialmente importante no caso de medicamentos Classe II listados no sistema de classificação biofarmacêutico (SCB), que são entidades pouco solúveis, mas altamente permeáveis. Nesses casos, a taxa de dissolução e a solubilidade cinética são os principais limitantes que afetam a absorção desses medicamentos (AMIDON et al., 1995; LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

Uma DSA consiste em um fármaco dissolvido ou disperso em uma matriz polimérica, que atua como solvente sólido para estabilizar e evitar a recristalização no estado sólido (HUANG; DAI, 2014). A forma amorfa altamente energética do fármaco gerada pela ausência de energia de rede gera uma solubilidade aparente que é muito maior do que sua contraparte cristalina (HANCOCK; PARKS, 2000; HOFFMAN, 1958; MIRMEHRABI; ROHANI; PERRY, 2006). Desde o seu surgimento, as DSAs têm sido preparados classicamente usando polímeros solúveis em água (CHIOU; RIEGELMAN, 1969; GOLDBERG; GIBALDI; KANIG, 1966; SIMONELLI; MEHTA; HIGUCHI, 1969, 1976), *e.g.*, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polietilenoglicol (PEG) por suas capacidades de promover a liberação imediata de dos fármacos após o contato com o meio de dissolução. No entanto, quando o fármaco amorfo é liberado de um polímero hidrossolúvel para o meio aquoso durante a dissolução sob condições *non-sink* (*i.e.*, condição que se assemelha ao microambiente gastrointestinal de volume limitado), a concentração do fármaco tende a se acumular rapidamente acima da sua solubilidade de equilíbrio cristalino (C_s) (AUGUSTIJNS; BREWSTER, 2012; SUN; LEE, 2015c). Isso gera um efeito de “mola” (*i.e.*, um rápido

aumento) da supersaturação que desencadeia a rápida recristalização do fármaco, proporcional à sua taxa de entrada na solução (SUN; LEE, 2013), levando a uma queda acentuada na concentração que afeta os benefícios das DSAs como estratégia para abordar a questão da baixa solubilidade.

Partindo do princípio de que a liberação de fármacos a partir de DSAs baseadas em polímeros hidrossolúveis é principalmente mediada pela dissolução do carreador (SUN; LEE, 2013), existe um grande desafio de ajustar a entrada do fármaco no meio de dissolução, após a consequente dissolução do polímero (*i.e.*, a dissolução do carreador é um processo contínuo) (SUN; LEE, 2015b). Nesse sentido, um melhor perfil de solubilidade cinética (PSC) com supersaturação estendida a diferentes graus – como resultado dos concorrentes processos de dissolução e recristalização – pode ser alcançado desde que seja usado um polímero inibidor de recristalização adequado, criando um padrão de liberação denominado de “mola e paraquedas” (do inglês *spring and parachute*¹) (GUZMÁN et al., 2007; WARREN et al., 2010). Sabe-se que polímeros como o PVP, polivinilpirrolidona vinil acetato (PVP/VA) ou polímeros entéricos, como o ftalato de acetato de celulose (CAP) e o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS) podem, às vezes, retardar a nucleação interagindo com moléculas do fármaco na solução, reduzindo a mobilidade molecular e diminuindo o fármaco livre disponível para os núcleos se desenvolverem e recristalizarem (BAGHEL et al., 2016; BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016). No entanto, aspectos limitantes como o peso molecular do polímero, as interações fármaco-polímero e a hidrofobicidade resultante da DSA (SABOO et al., 2019) devem ser considerados para explorar esse efeito de alguns carreadores hidrossolúveis.

Como alternativa para lidar com essas limitações, polímeros insolúveis foram recentemente investigados como carreadores de DSAs. Diferente dos polímeros hidrossolúveis, os carreadores insolúveis liberam o fármaco através de um mecanismo controlado pela difusão, afetando, assim, a etapa de liberação no PSC através da modulação do grau de geração de supersaturação (*i.e.*, a taxa em que a concentração do fármaco evolui e excede seu C_s) (SUN; LEE, 2015a). Neste caso, o PSC tende a ser ditado principalmente pela difusão do fármaco através da matriz insolúvel, que por sua vez é o resultado de fatores como a cinética de inchaço do polímero, a carga de fármaco, C_s , difusividade e tamanho de partícula/área superficial (SCHVER; LEE, 2018; SUN; LEE, 2014). Essas propriedades fornecem maior controle sobre o PSC (SUN; JU; LEE, 2012; ZAHEDI; LEE, 2007), muitas vezes associado a uma zona

¹ O termo *spring and parachute* refere-se ao comportamento de dissolução de um fármaco amorfo liberado de uma matriz solúvel em água, no qual há uma explosão inicial na concentração, seguida de uma etapa de precipitação rápida.

metastável expandida dentro da qual a supersaturação ainda não desencadeou a rápida nucleação e recristalização (HAN; LEE, 2017; SUN; LEE, 2015a), e tornam os carreadores insolúveis – como os hidrogéis reticulados e outros polímeros não-porosos – úteis em uma ampla gama de aplicações.

Neste cenário, muito menos atenção tem sido colocada em hidrogéis de alto inchaço como potenciais carreadores de DSAs. Esta classe de polímeros insolúveis, como o PVP reticulado (cPVP), amido glicolato de sódio (AGS), celulose microcristalina (CM) e a hidroxipropilcelulose de baixa substituição (L-HPC), é conhecida por permitir a rápida desintegração de formas farmacêuticas sólidas orais, quando adicionados em pequenas quantidades à formulação de comprimidos. Seu principal uso como (super)desintegrantes foi bem estabelecido dada a sua alta capacidade de absorção de água e consequente inchaço elevado, levando à rápida desintegração como resultado de forças de desintegração combinadas (DESAI; LIEW; HENG, 2016). Por outro lado, comprimidos de liberação prolongada com L-HPC também foram relatados no passado (KAWASHIMA et al., 1993), onde um menor tamanho de partícula (4.4 μm) associado a alta porcentagem de polímero na formulação (20%) mudou a cinética de inchaço, levando à formação de uma camada de gel que, por conseguinte, mudou de desintegração rápida para liberação sustentada.

A adição de hidrogéis de alto inchaço em formulações contendo DSAs projetadas para FPS foi relatada anteriormente (DE LA TORRE-IGLESIAS et al., 2014; MAJEE; DAS; BISWAS, 2014; PALMEIRO-ROLDÁN et al., 2014; TAKEUCHI et al., 2005; TANAKA et al., 2006). Não obstante, essas pesquisas se concentraram sobretudo nas habilidades dos hidrogéis em afetar a desintegração do comprimido contendo a DSA, quando adicionados em pequenas quantidades à mistura da formulação. O uso desses hidrogéis de alto inchaço como transportadores de DSAs carregadas com fármacos também foi investigado antes (DE LA TORRE-IGLESIAS et al., 2014; FONSECA-BERZAL et al., 2015), especialmente cPVP como um polímero poroso empregado em pesquisas clássicas de DSAs (CARLI et al., 1986; CARLI; GARBASSI, 1985; FUJII et al., 2005; TAKAYAMA et al., 1982). Apesar disso, esses estudos não forneceram condições adequadas de dissolução *non-sink* em seus projetos experimentais, pelos quais formulações amorfas devem ser avaliadas a fim de observar o desempenho real desses sistemas sob as condições de volume limitante do trato gastrointestinal, onde a geração de supersaturação seguida da recristalização do fármaco é uma realidade. Nesse sentido, os PSCs de fármacos pouco solúveis liberados de DSAs preparadas com esta classe de polímeros são pouco conhecidos.

Este trabalho resume os esforços iniciais para explorar o potencial do L-HPC – um polímero hidrogel comercialmente disponível – como um carreador de DSAs. Nosso projeto experimental consistiu em preparar DSAs carregadas com indometacina (IND) ou posaconazol (PCZ) – ambos pouco solúveis em água, com diferentes características físico-químicas – através do método de inchaço/sorção. Dois graus diferentes de L-HPC (LH-31 e LH-32) com níveis de substituição distintos foram utilizados e o estudo foi seguido por uma série de ensaios de dissoluções sob condição *non-sink* com diferentes níveis de dose e tamanhos de partículas. Em seguida, caracterizamos o perfil de supersaturação de IND liberada a partir de DSAs de L-HPC e exploramos importantes aspectos associados à sustentação da supersaturação observada.

1.1 HIPÓTESES

- a. Como um hidrogel insolúvel de alto inchaço, DSAs de L-HPC geram perfis de solubilidade cinética semelhantes ao que seria esperado de um carreador hidrossolúvel, com quase 100% de liberação imediata, apesar de seus mecanismos de liberação distintos (difusão *versus* dissolução);
- b. Diferentes graus de L-HPC manifestam comportamentos distintos em solução, com diferentes extensões de inchaço devido às substituições hidrofílicas no esqueleto da celulose, que resultam em perfis de solubilidade cinética desiguais, se aplicados como carreadores de DSAs;
- c. As DSAs de L-HPC produzem partículas aglomeradas durante a preparação do sistema; diferentes tamanhos de partículas das quais podem produzir perfis de solubilidade cinética singulares;
- d. A liberação de um fármaco a partir de DSAs de L-HPC segue uma cinética difusão-controlada mediada pela segunda Lei de Fick, onde um perfil de supersaturação sustentada pode ser observado devido a descontinuidade progressiva da geração de supersaturação.

1.2 SIGNIFICÂNCIA

A investigação de propriedades de DSAs baseadas em polímeros de alto inchaço deve fortalecer nosso conhecimento sobre a extensão de sua aplicabilidade às formulações amorfas como sistemas de liberação promissores para maior biodisponibilidade de FPS. O resultado desta pesquisa também deve fornecer informações úteis para apoiar o uso de ingredientes

alternativos na tecnologia DSAs, especialmente quando se trata de polímeros comumente utilizados na indústria. Além disso, a compreensão do comportamento do L-HPC como carreador polimérico em DSA pode expandir a compreensão geral da liberação de fármacos de polímeros insolúveis como uma importante classe de materiais da estratégia das DSAs.

1.3 OBJETIVO GERAL

Investigar importantes aspectos da liberação de fármacos de DSAs preparadas com dois graus de L-HPC (LH-31 ou LH-32), carregadas com dois fármacos pouco solúveis (indometacina ou posaconazol).

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter DSAs a partir do método de inchaço/sorção e determinar o teor de fármaco presente nos sistemas;
- Caracterizar as DSAs por difração de raios-X e calorimetria diferencial exploratória;
- Realizar estudo de equilíbrio de absorção de água com os polímeros e DSAs em água destilada e meio de dissolução;
- Realizar estudo de dissolução sob condição *non-sink* das DSAs sob variadas condições de dose e tamanho de partícula;
- Analisar e discutir os diferentes aspectos da liberação dos fármacos a partir das DSAs e relacionar com as propriedades físico-químicas dos componentes;
- Realizar experimentos de infusão de indometacina para relacionar sua cinética de recristalização àquela observada nas dissoluções em condição semelhante de supersaturação.

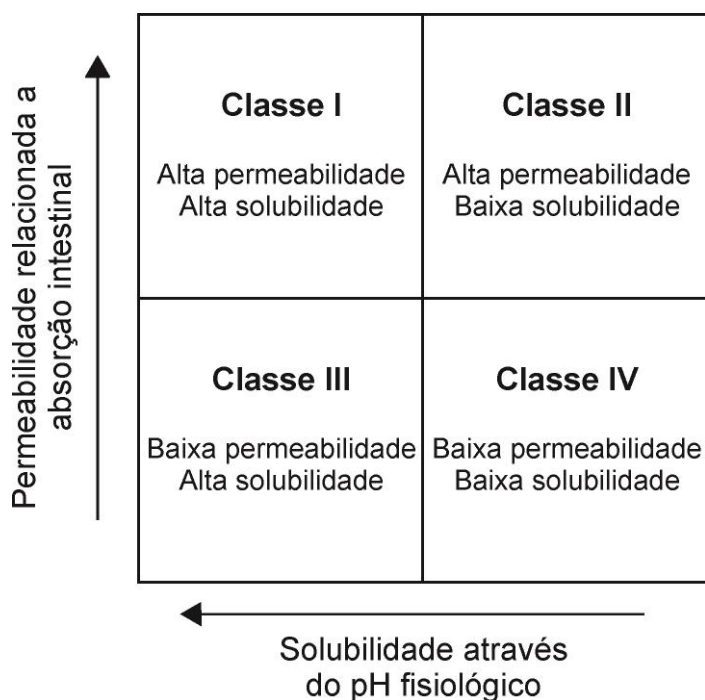
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO

A farmacocinética relacionada à disposição de um composto farmacêutico descreve cinco passos relacionados ao caminho que um fármaco toma dentro do organismo após uma administração oral típica, comumente referida como o sistema "LADME": liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção. Do ponto de vista da formulação, para que uma molécula bioativa seja capaz de exercer seu efeito terapêutico, ela precisa ser liberada da forma farmacêutica e, assim, se disponibilizar para ser absorvida. No caso de uma forma farmacêutica sólida oral, a fase inicial de liberação é um passo agrupado que engloba tanto a desintegração da forma quanto a solubilização do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) no fluido fisiológico. Portanto, o IFA pouco solúvel muitas vezes também tem baixa biodisponibilidade devido à absorção ruim ou irregular (ALLEN; ANSEL, 2013, pp. 112–120).

Para abordar a questão da biodisponibilidade irregular entre os muitos fármacos quimicamente diferentes, Amidon *et al.* (1995) (AMIDON *et al.*, 1995) estabeleceu um sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), que instituiu 4 classificações para medicamentos baseados em critérios combinados de solubilidade em água e permeabilidade (Figura 1).

Figura 1 – Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) instituído por Amidon *et al.* (1995).



Fonte: Adaptado de Babu e Nangia (2011).

Para classificar os parâmetros de solubilidade e permeabilidade, foram consideradas três variáveis adimensionais: número de dose (Do), número de dissolução (Dn) e número de absorção (An). O Do pode ser definido como:

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

onde M_0 corresponde à maior dose comercialmente disponível do fármaco administrada em um volume V_0 de 250 mL (equivalente a um copo de água), e C_s representa a solubilidade de equilíbrio do fármaco (*i.e.*, a concentração de saturação do IFA) (AMIDON et al., 1995). De forma simplificada, Do é equivalente ao número de copos de água necessários para dissolver a maior dose comercialmente disponível do medicamento. Medicamentos com Do menor que 1 são considerados em grande parte solúveis, e aqueles com Do maior que 1, pouco solúveis (BABU; NANGIA, 2011).

Dn representa a relação entre o tempo de residência T_{res} (*i.e.*, o tempo em que o fármaco está em contato com o fluido fisiológico) e o tempo de dissolução (T_{diss}), o qual inclui a C_s , difusividade D , densidade ρ e o raio de partículas inicial r do fármaco, de acordo com:

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

An é a relação entre a permeabilidade efetiva P_{eff} e o raio intestinal r' vezes o tempo de residência T_{res} no intestino delgado:

$$An = \frac{P_{eff}}{r'} (T_{res}) \quad (3)$$

Em uma solução onde todas as moléculas do fármaco são dissolvidas, a fração absorvida pode ser descrita como a Eq. exponencial 4:

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

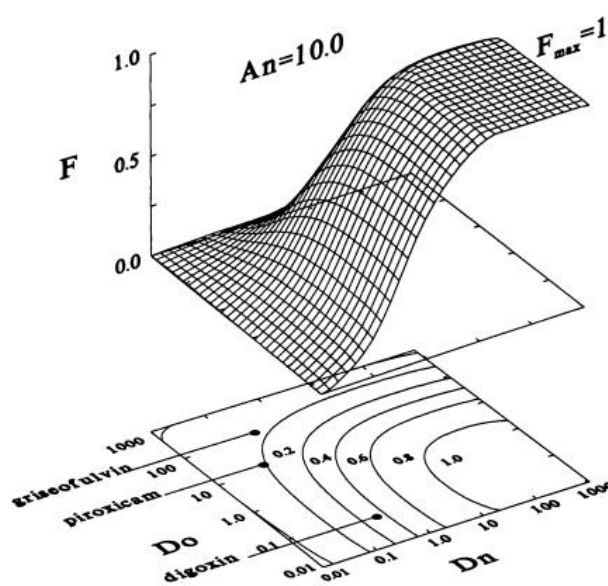
Se considerarmos um fármaco SCB Classe II (*i.e.*, com alta permeabilidade e baixa solubilidade), a solubilidade torna-se particularmente significativa devido à sua capacidade de

limitar a concentração de fármaco que entra em solução e, assim, a concentração que está disponível na superfície da membrana para uma absorção eficaz. Essas entidades farmacêuticas demonstram um baixo Dn (< 1), enquanto An e Do são frequentemente altos (LÖBENBERG; AMIDON, 2000). Nestes casos, a fração absorvida pode ser estimada por:

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

A Figura 2 demonstra a relação entre Do e Dn , se considerarmos um fármaco Classe II com um $An = 10$ suficientemente alto. A fração máxima absorvida é encontrada dentro de um baixo Do e elevado Dn . Consequentemente, medicamentos que têm um baixo Do (e.g., um medicamento comercialmente disponível em uma dose baixa que ainda pode ser dissolvida), como a digoxina, demonstram maior absorção. Nestes casos, o número de dissolução Dn pode transitar entre números altos e baixos. Em contrapartida, medicamentos que têm um elevado Do , como a griseofulvina e o piroxicam, demonstram baixa absorção, independentemente do valor de Dn . Nesses casos, a solubilidade tende a ser o fator limitante para a absorção (AMIDON et al., 1995; LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

Figura 2 – Relação entre os parâmetros biofarmacêuticos de número de dose (Do), número de dissolução (Dn) e a fração absorvida (F), considerando um elevado número de absorção (An).



Fonte: Amidon et al. (1995).

No SCB, o número Do está relacionado diretamente com a solubilidade, enquanto Dn abarca tanto a solubilidade quanto a taxa de dissolução na qual o fármaco se dissolve. A taxa de dissolução pode ser expressa pela equação de Noyes-Whitney, modificada por Nernst-Brunner para levar em consideração a camada-limite de difusão Fickiana (NERNST, 1904; NOYES; WHITNEY, 1897):

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD}{h}(C_s - C) \quad (6)$$

onde dC/dt é a taxa de dissolução do fármaco, A é a área superficial, C_s é a concentração da solubilidade de equilíbrio na superfície das partículas, C é a concentração de fármaco no meio de dissolução e h a espessura da camada-limite de difusão (LEUNER; DRESSMAN, 2000). Uma maneira de endereçar a questão da solubilidade de FPS é aumentar sua taxa de dissolução, *e.g.*, reduzindo o tamanho das partículas e, assim, aumentando a área da superfície A . No entanto, o aumento da taxa de dissolução afetaria apenas o Dn , enquanto o Do ainda seria um fator limitante causalmente relacionado a C_s do fármaco. Neste caso, o aumento da taxa de dissolução de um FPS tende a atingir um plateau de absorção, onde a biodisponibilidade permanece limitada pela solubilidade. Isso levou à subdivisão de medicamentos Classe II para Classe IIa (limitados pela taxa de dissolução) e Classe IIb (limitados pela solubilidade), estabelecendo assim o Sistema de Classificação de Desenvolvimento (DCS, do inglês *Developability Classification System*) (BUTLER; DRESSMAN, 2010).

2.2 DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

2.2.1 A vantagem de solubilidade dos materiais amorfos

Para abordar os problemas de solubilidade e permeabilidade durante as etapas de desenvolvimento farmacêutico, os cientistas de formulação muitas vezes tratam a interação entre esses parâmetros considerando uma dose máxima absorvível (DMA), definida por:

$$DMA = P_{eff(humano)} \times C_s \times A \times T_{si} \quad (7)$$

onde $P_{eff(humano)}$ é a permeabilidade humana jejunal efetiva (SUN et al., 2004), T_{si} é o tempo de trânsito intestinal (3,32 h para o intestino delgado) e A é a área superficial de absorção (7,54 x

10^4 cm^2) (BUTLER; DRESSMAN, 2010). Quando os valores de DMA são mais baixos do que a dose necessária (a qual afeta o valor de Do), aumentar a taxa de dissolução não é uma resposta para alcançar maior biodisponibilidade.

Deve-se notar que, na equação de DMA, o valor de C_s e a permeabilidade $P_{eff(human)}$ são compensatórios. Levando em conta que a permeabilidade de moléculas frequentemente diminui quando a solubilidade é maior, devido à natureza dessas características físico-químicas (*i.e.*, moléculas de alta solubilidade tendem a ter baixa permeabilidade), uma problemática é criada. Desta forma, uma maneira de superar a questão dos fármacos DCS Classe IIb, limitados pela solubilidade, é produzir concentrações maiores do que sua solubilidade de equilíbrio durante a dissolução, como com formulações amorfas.

No estado sólido, um fármaco pode apresentar-se em sua forma cristalina ou amorfa. Quando na forma cristalina, as moléculas de fármacos são empacotadas em estruturas ordenadas e muitas vezes podem assumir vários arranjos, através de um fenômeno conhecido como polimorfismo. Os polimorfos de um fármaco têm diferentes propriedades físicas devido à sua distinta organização no estado sólido, como a temperatura e entalpia de fusão, o que resulta em pequenas diferenças nas solubilidades de equilíbrio. Porém, quando na forma amorfa, as moléculas são “desarranjadas” e, portanto, têm elevada energia livre, mobilidade molecular, solubilidade e, conseqüentemente, instabilidade (ALONZO et al., 2010; HANCOCK; PARKS, 2000). Um fármaco amorfo pode produzir uma solubilidade cinética transitória durante a dissolução que é maior do que sua solubilidade de equilíbrio cristalino. Embora a medição exata da solubilidade amorfa possa ser bastante desafiadora (ŠTUKELJ et al., 2019), a vantagem de solubilidade de uma molécula amorfa relacionada com sua contraparte cristalina pode ser descrita como:

$$\frac{C_{S_{amorfo}}}{C_{S_{cristalino}}} = e^{\frac{\Delta G}{RT}} \quad (8)$$

onde ΔG é a diferença na energia livre de Gibb's entre as duas formas, R é a constante universal dos gases e T a temperatura (ALONZO et al., 2010; HANCOCK; PARKS, 2000). A equação de Hoffman (HOFFMAN, 1958) descreve ΔG :

$$\Delta G = \frac{\Delta H_f \times \Delta T \times T}{T_m^2} \quad (9)$$

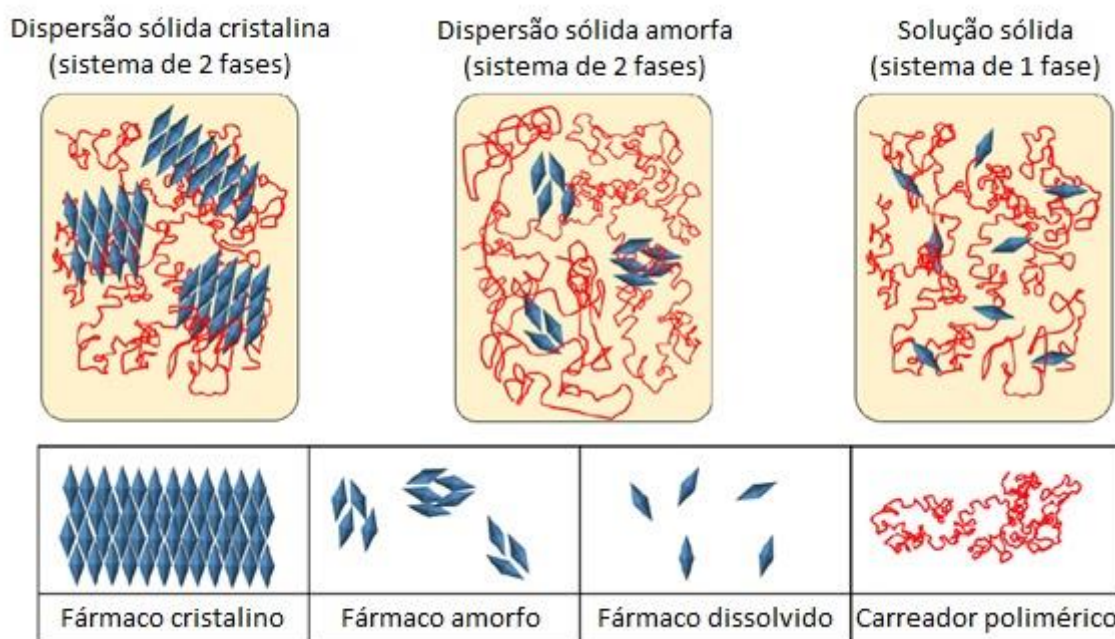
onde ΔH_f é a entalpia de fusão, T_m a temperatura de fusão, e ΔT é equivalente a $T_m - T$. Dessa forma, o elevado ΔG proporcionado pela falta de energia cristalina em formulações amorfas pode promover a supersaturação do fármaco através da dissolução da forma amorfa e, assim, proporcionar melhor biodisponibilidade.

Entretanto, dado que a forma amorfa está em um estado metastável altamente energético, a nucleação e a recristalização são uma consequência natural. Para estabilizar o fármaco amorfo e retardar a nucleação e recristalização no estado sólido, vários carreadores inertes foram aplicados em um sistema de liberação denominado de dispersão sólida amorfa (DSA). Carreadores poliméricos como a polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol (PEG), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e acetato succinato de hidroxipropilcelulose (HPMCAS) têm se destacado devido às suas temperaturas de transição vítrea (T_g) serem significativamente maiores do que a temperatura ambiente. Isso permite a formação de DSAs vítreas que operam com mobilidade molecular reduzida, o que inibe a nucleação e a recristalização no estado sólido, mas podem produzir supersaturação do fármaco após contato com o meio de dissolução.

Uma DSA pode existir em diferentes organizações dependendo do nível de dispersão do fármaco no ambiente polimérico (Figura 3). Em uma dispersão sólida cristalina (sistema de 2 fases), o fármaco está disperso na matriz polimérica na forma cristalina, não proporcionando assim os benefícios globais do sistema. Na dispersão sólida amorfa (sistema de 2 fases), pequenos domínios de fármaco amorfo são dispersos no polímero, enquanto no estado ideal de solução sólida (sistema de 1 fase), o polímero age como um solvente sólido onde o fármaco é completamente dissolvido. Realisticamente, as DSAs são uma mistura complexa da dispersão sólida amorfa (2 fases) e da solução sólida (1 fase) (SUN; LEE, 2014).

A estabilidade física das DSAs em relação ao processo orientado termodinamicamente pela nucleação e crescimento cristalino foi minuciosamente investigada (OJO; LEE, 2020a, 2020b). Sabe-se que a temperatura e a umidade relativa desempenham um papel importante na determinação do tempo de indução de um sistema amorfo antes que a recristalização possa ser observada, mesmo quando o fármaco amorfo está completamente disperso dentro de uma matriz de polímeros vítreos.

Figura 3 – Organizações de uma dispersão sólida amorfa dependendo do nível de dispersão do fármaco na matriz polimérica.



Fonte: Adaptado de Sun e Lee (2014).

2.2.2 Perfis de solubilidade cinética de dispersões sólidas amorfas

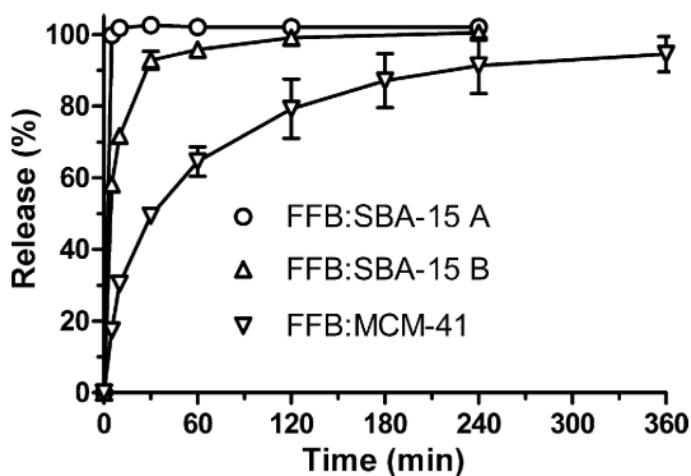
Em estudos clássicos com DSA, os cientistas de formulação concentraram substancialmente sua atenção no uso de polímeros solúveis em água, como PVP de baixo peso molecular (SIMONELLI; MEHTA; HIGUCHI, 1969, 1976) ou pequenas moléculas solubilizantes, como a ureia (SEKIGUCHI; OBI, 1961; SEKIGUCHI; OBI; UEDA, 1964). Estas investigações iniciais estavam principalmente preocupadas com a rápida dissolução do sistema, a fim de aumentar a taxa de dissolução, comparando com o fármaco cristalino puro. Para testar esses sistemas, muitos autores utilizaram métodos de dissolução compendiais baseados nas condições *sink* (*i.e.*, quando o volume de meio de dissolução é pelo menos 3 vezes o necessário para dissolver todo o fármaco introduzido no teste), os quais são destinados ao controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas. Para manter as condições *sink* perfeitas durante todo o teste, as dissoluções foram frequentemente realizadas com um alto volume de meio de dissolução, e às vezes envolveram o uso de surfactantes (*e.g.*, laurilsulfato de sódio ou polisorbato 80).

De fato, o perfil de dissolução de fármacos liberados de DSAs baseados em carreadores hidrossolúveis (LIMA et al., 2011; SOARES-SOBRINHO et al., 2012) e insolúveis (LEE, 1985; VAN SPEYBROECK et al., 2010) em condições *sink* revela uma alta taxa de dissolução

como consequência da dissolução da forma amorfa altamente energética, frequentemente alcançando 100% de liberação do fármaco nos primeiros minutos. A Figura 4 mostra um perfil de dissolução típico do fenofibrato, liberado de DSA à base de sílica mesoporosa ordenada, em água, em tamanhos crescentes de poros (VAN SPEYBROECK et al., 2010). Pode-se ver claramente que, quanto maior o tamanho dos poros, maior é a taxa de dissolução fornecida pelo sistema. Nesse teste, a liberação de 100% do fármaco é sempre alcançável se for fornecido tempo suficiente, e o perfil de dissolução aborda puramente questões relacionadas à forma e taxa de dissolução, uma vez que é sempre esperada a liberação total. No entanto, nenhuma informação sobre a supersaturação e solubilidade cinética é fornecida, uma vez que as condições *sink* não fornecem o ambiente favorável para estes eventos.

Muitas vezes, o teste de dissolução *in vitro* de fármacos amorfos levou ao equívoco de que, quanto maior a taxa de dissolução, maior seria a absorção e a biodisponibilidade. No entanto, deve-se notar que, quando testado em condições *sink* perfeitas, a concentração teórica máxima (*i.e.*, a concentração alcançada se a liberação de 100% do fármaco for alcançada) do perfil de dissolução está muito abaixo da C_s do fármaco, que é a principal característica do teste de dissolução *sink*. Neste caso, a verdadeira vantagem das DSAs não é acessível quando as condições *sink* forem mantidas.

Figura 4 – Perfis de dissolução de fenofibrato, sob condição *sink*, liberado de sílica mesoporosa ordenada insolúvel com tamanhos de partículas decrescentes (FFB:SBA-15 A < FFB:SBA-15 B < FFB:MCM-41). As dissoluções foram conduzidas com fluido intestinal simulado em estado alimentado (FaSSIF) +1% laurilsulfato de sódio.



Fonte: Van Speybroeck et al. (2010).

No entanto, quando testado sob condições de dissolução supersaturada *non-sink* (*i.e.*, introduzindo uma dose de fármaco suficiente para produzir concentrações teóricas superiores à sua C_s), semelhante ao microambiente encontrado no trato gastrointestinal, superar a barreira da C_s torna-se possível. Isto gera uma supersaturação (s) em relação a C_s da contrapartida cristalina ao longo do tempo:

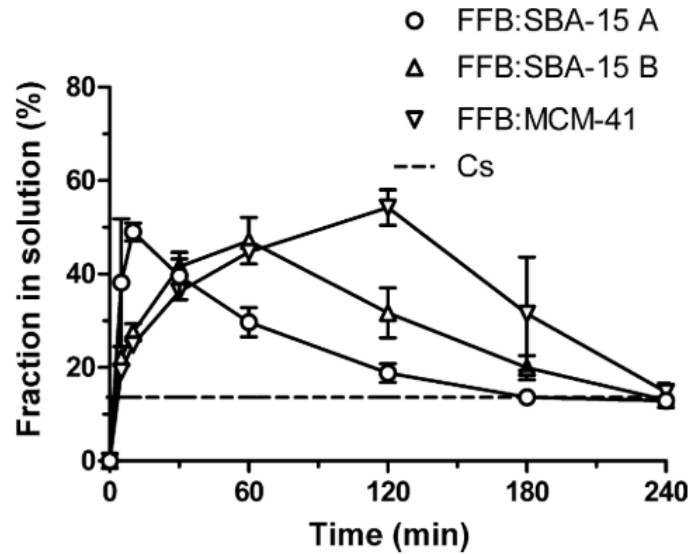
$$s = \frac{C}{C_s} \quad (10)$$

Essa supersaturação transitória não é absolutamente sustentável devido aos eventos inerentes à nucleação e recristalização, caracterizados pela queda das concentrações de fármaco ao longo do tempo. Assim, o que é obtido a partir de um teste de dissolução *non-sink* de uma DSA carregada de FPS é o perfil de solubilidade cinética² (PSC), que se traduz na evolução da supersaturação ao longo do tempo.

A Figura 5 retrata o PSC de fenofibrato liberado dos mesmos sistemas obtidos por Vanspeybroeck *et al.* (2010) como na Figura 4, agora sob condições de dissolução *non-sink*. Nota-se que, quando qualquer concentração está acima da barreira termodinâmica da C_s de fenofibrato cristalino, a supersaturação é gerada, e, quando o acúmulo de supersaturação se aproxima do nível crítico de supersaturação, a nucleação e recristalização são desencadeadas, caracterizada pela consequente queda da concentração do fármaco (VAN SPEYBROECK *et al.*, 2010). Além disso, é possível observar que, quanto menor é o acúmulo na supersaturação de fenofibrato, maior e mais sustentada é a supersaturação. Isso está relacionado ao fato de que tanto a taxa de geração de supersaturação (*i.e.*, a velocidade com que a supersaturação se acumula ao longo do tempo) quanto a extensão (ou dose) são componentes-chave na definição da duração da supersaturação gerada e, portanto, os benefícios do sistema amorfo (HAN; LEE, 2017; SUN; LEE, 2013, 2015a).

² O termo “perfil de solubilidade cinética” é utilizado diversas vezes ao longo deste trabalho, para se referir ao perfil de dissolução de um fármaco obtido a partir de condições *non-sink* supersaturadas. Descreve a evolução temporal da supersaturação, e representa a transição da solubilidade ao longo do tempo.

Figura 5 – Perfis de dissolução de fenofibrato, sob condição *non-sink*, liberado de sílica mesoporosa ordenada insolúvel com tamanhos de partículas decrescentes (FFB:SBA-15 A < FFB:SBA-15 B < FFB:MCM-41). As dissoluções foram conduzidas com fluido intestinal simulado em estado alimentado (FaSSIF).



Fonte: Van Speybroeck et al. (2010).

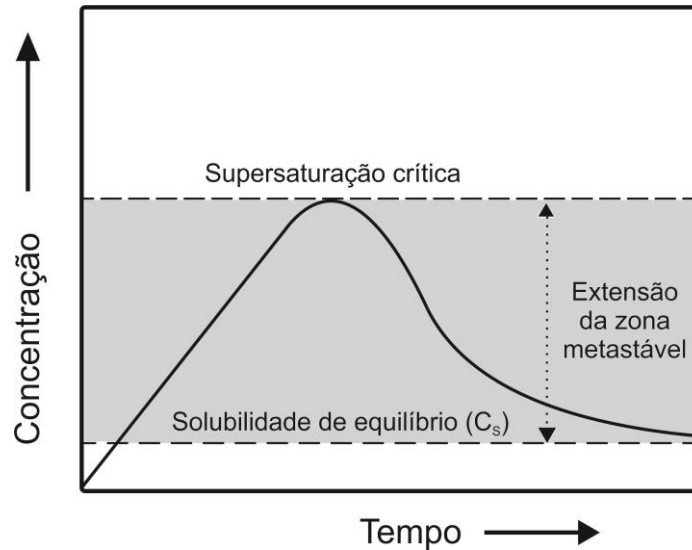
Quando a supersaturação está se construindo acima da C_s do fármaco, a nucleação se torna um processo contínuo e, quando excede a supersaturação crítica (acima da dose crítica), o processo torna-se espontâneo. Desta forma, a supersaturação máxima resultante C_{max} e o PSC de maneira geral são altamente dependentes da taxa de geração de supersaturação (25). No caso de doses baixas (abaixo da supersaturação crítica), a supersaturação sustentada será independente da taxa de geração de supersaturação (16, 32). Investigações anteriores foram realizadas para definir as características de uma “zona metastável”, onde nenhuma nucleação considerável pode ser detectada experimentalmente (KADAM et al., 2012). O limite superior da zona metastável se estende até que um nível crítico de supersaturação, acima do qual a nucleação e o crescimento cristalino se tornam um processo espontâneo (Figura 6).

De uma perspectiva de crescimento cristalino, o tempo de indução (t_{ind}) necessário para cristais detectáveis se formarem dentro do tempo de observação como resultado da nucleação (*i.e.*, quando uma supersaturação crítica é alcançada) pode ser aproximadamente definido como:

$$t_{ind} \approx \left(\frac{3\alpha_d}{\pi G^3 J_s} \right) \quad (11)$$

onde G é a taxa de crescimento do cristal, J_s é a taxa de nucleação, e α_d é a fração de volume detectável da separação de fase, *i.e.*, a razão entre o volume detectável e o volume inicial (HAN; LEE, 2017).

Figura 6 – Esquema teórico da extensão da zona metastável, que fica entre a solubilidade de equilíbrio cristalino e o limiar crítico de supersaturação, que desencadeia uma recristalização mais espontânea e rápida.



Fonte: O autor (2022)

2.2.3 Evolução da supersaturação a partir de diferentes formas de dependências temporais de taxas de geração de supersaturação

O efeito das taxas de geração de supersaturação fornecidas por diferentes sistemas amorfos em seu PSC foi avaliado anteriormente (SUN; LEE, 2013, 2015a). Seguindo uma abordagem de equilíbrio de massa, o PSC da dissolução de fármacos amorfos pode ser descrito como:

$$\frac{dC}{dt} = R - u \quad (12)$$

onde C é a concentração do fármaco no momento t , R é a taxa de geração de supersaturação e u a taxa de precipitação. Sun e Lee (2013) realizaram, pela primeira vez, uma modelagem matemática para simular a evolução da supersaturação obtida a partir de várias formas de taxas de geração de supersaturação R (SUN; LEE, 2013, 2015a). Basicamente, a modelagem levou em consideração as seguintes teorias que estão relacionadas com a taxa de precipitação u :

- i. Uma versão simplificada do modelo mecanicista fornecido por (Chacron e L'Heureux (1999));
- ii. A Teoria Clássica da Nucleação (MULLIN, 2001);
- iii. A Teoria de Dee (1986) para a taxa de nucleação e tamanho de partículas crítico;
- iv. Um processo de crescimento e amadurecimento de cristais controlados por interface, com base em LeVan e Ross (1987).

Esta combinação resultou em um conjunto de Eqs. diferenciais ordinárias não lineares (ODEs) que podem ser resolvidas numericamente para obter a evolução da supersaturação s ao longo do tempo t (Eq. 13), introduzindo as derivadas temporais da área média da superfície da partícula precipitada por volume unitário Σ , do raio médio das partículas por volume unitário Φ , e da densidade média do número de partículas N :

$$\frac{ds}{dt^*} = R^* - (s - e^{\Psi/r^*})\Sigma^* - \frac{\alpha}{3}g^3F \quad (13a)$$

$$\frac{d\Sigma^*}{dt^*} = \alpha g^2F + 2(s - e^{\Psi/r^*})\Phi^* \quad (13b)$$

$$\frac{d\Phi^*}{dt^*} = \alpha gF + (s - e^{\Psi/r^*})N^* \quad (13c)$$

$$\frac{dN^*}{dt^*} = \alpha F \quad (13d)$$

$$\frac{dr^*}{dt^*} = s - e^{\Psi/r^*} \quad (13e)$$

Três expressões escalares são então assumidas, onde $\Phi(r)$ representa a tensão interfacial dependente do raio de partículas (r), considerando a espessura da superfície de Gibb δ relacionada ao comprimento capilar, e a expressão termodinâmica de Koenig (KOENIG, 1950) com $q \approx 0.304359$:

$$\Psi(r) \approx \frac{r^2 + \delta r}{r^2 + 3\delta r + \frac{\delta^2}{q}} \quad (14)$$

$F(s)$ representa a taxa de nucleação dependente da supersaturação:

$$F(s) = \begin{cases} s^2 \exp - ([\beta g(s)]^2), & s \geq 1 \\ 0, & s < 1 \end{cases} \quad (15)$$

$g(s)$ representa o tamanho de partículas crítico dependente da supersaturação:

$$g(s) = \frac{1}{\ln(s)} \quad (16)$$

As seguintes variáveis adimensionais (*) também são consideradas:

$$t^* = \frac{Gt}{\omega} \quad (17a)$$

$$\Sigma^* = \frac{N_0 \omega}{v C_S} \Sigma \quad (17b)$$

$$\Phi^* = \frac{4\pi N_0 \omega^3}{v C_S} \Phi \quad (17c)$$

$$N^* = \frac{4\pi N_0 \omega^3}{v C_S} N \quad (17d)$$

$$r^* = \omega r \quad (17e)$$

onde a taxa de nucleação Jc , o comprimento capilar ω , o volume molar v e as constantes α e β são definidos por:

$$Jc = \frac{4\pi D \omega^{2C_S^2}}{d} \quad (18a)$$

$$\omega = \frac{2v\sigma}{k_B T} \quad (18b)$$

$$v = \frac{PM}{pN_0} \quad (18c)$$

$$\alpha = \frac{4\pi J_c \omega^4 N_0}{G \nu C_s} \quad (18d)$$

$$\beta = \left(\frac{4\pi \sigma \omega^2}{3k_B T} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (18e)$$

onde D é o coeficiente de difusão ($\text{cm}^2.\text{s}^{-1}$), N_0 é o número do Avogadro, T é a temperatura (K), k_B é a constante de Boltzmann ($\text{g.cm}^2.\text{s}^{-2}.\text{K}^{-1}$), σ é a tensão interfacial (dyne.cm^{-1}), G é o coeficiente de cristalização cinética (cm.s^{-1}), d é o tamanho molecular (cm), PM é o peso molecular (g.mol^{-1}), e ρ é a densidade do cristal (g.cm^{-3}) (HAN; LEE, 2017). Estes são todos os parâmetros relacionados com o fármaco considerado.

Dependendo da forma da DSA (*i.e.*, se é um sistema baseado em polímero solúvel em água ou insolúvel), a taxa adimensional de geração de supersaturação R^* pode assumir várias formas que determinam a evolução da supersaturação ao longo do tempo. Em seu primeiro trabalho usando uma taxa constante de geração de supersaturação e indometacina (IND) como um fármaco modelo, Sun e Lee (2013) forneceram informações sobre como a taxa de geração de supersaturação se relaciona com o PSC realizando um experimento de infusão (SUN; LEE, 2013). O ensaio foi caracterizado por uma infusão com uma bomba de seringa de uma solução concentrada de IND em etanol (10 mL, 2000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) em meio de dissolução (250 mL de água destilada) em agitação constante (150 RPM) em um sistema de dissolução (aparato USP 2), com constantes taxas de infusão crescentes (Figura 7). Os dados experimentais foram, então, comparados com o modelo previsto com base na solução numérica simultânea das Eqs. 13a-e com as Eqs. escalares 14-16, as variáveis adimensionais das Eqs. 17a-e, considerando as constantes adequadas de IND nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais e de contorno definidas. A comparação resultou em valores de coeficiente de determinação (R^2) variando entre 0,8124 e 0,9556, sendo o R^2 maior nas taxas de infusão medianas (0,1 e 0,5 mL.min^{-1}). Isso revelou que o PSC resultante tem uma forte dependência da taxa de geração de supersaturação, ou seja, quanto mais rápida é a entrada do fármaco em solução, mais rápida é a taxa de recristalização e, portanto, menor a duração da supersaturação.

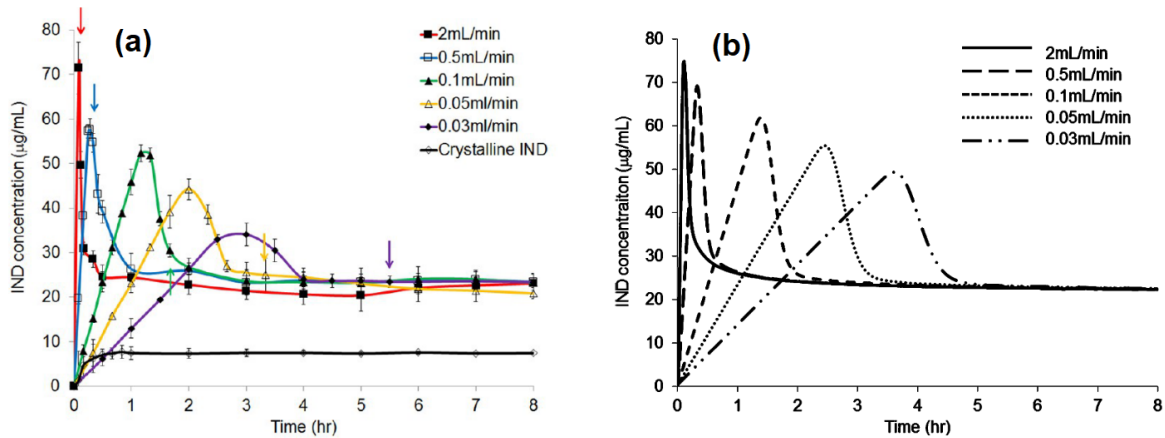
Posteriormente, um segundo conjunto de análises foi realizado com taxas de geração de supersaturação não-lineares, ou seja, modificando o componente R^* na Eq. 13a, para refletir diretamente a liberação de fármacos de DSAs baseadas em polímeros solúveis e insolúveis (SUN; LEE, 2015a). O trabalho revelou que a liberação de um FPS de uma DSA à base de polímero solúvel em água é ditada, principalmente, pela dissolução do fármaco carregado,

assim como do próprio polímero, e pelos consequentes processos de nucleação e recristalização que estão envolvidos dependendo da taxa e extensão da supersaturação. Neste caso, para uma DSA à base de polímero solúvel em água, o PSC pode ser descrito por uma equação não-linear de primeira ordem para determinar a evolução da supersaturação s :

$$\frac{ds}{dt} = \left(\frac{kC_t e^{-kt}}{C_s} \right) - u \quad (19)$$

onde C_t é a concentração do fármaco após 100% de liberação e k a taxa de dissolução. Note que a taxa de dissolução k abrange os vários aspectos do processo de dissolução, como tamanho de partículas, distribuição, taxa de dissolução do polímero etc.

Figura 7 – (a) Perfis de solubilidade cinética experimentais de indometacina, liberada a partir de um experimento de infusão com diferentes taxas de infusão, em meio de dissolução (para mais detalhes, favor verificar o texto acima). (b) Perfis de solubilidade cinética simulados de indometacina obtidos pela solução numérica simultânea das Eqs. 13a-e com as expressões escalares das Eqs. 14-16, considerando as constantes da indometacina nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais e de contorno definidas.



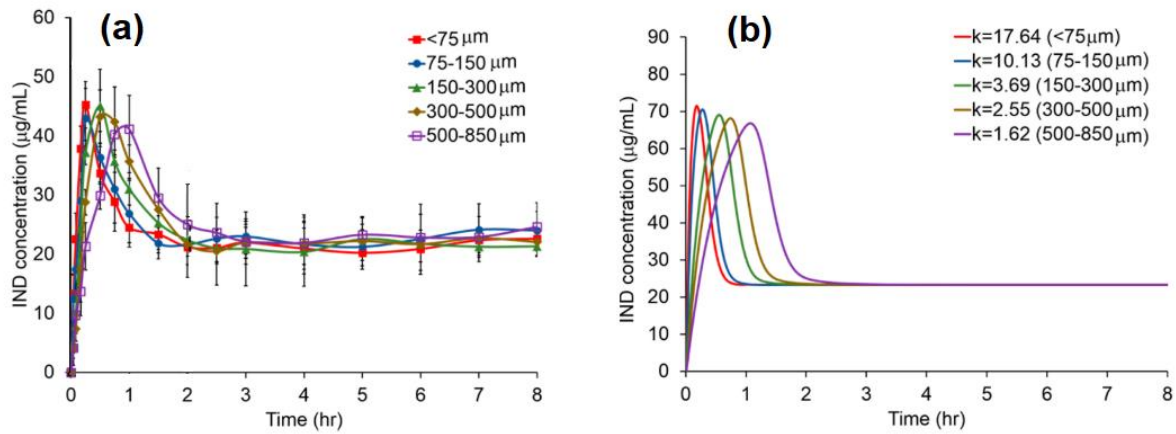
Fonte: Adaptado de Sun e Lee (2013).

Neste caso, para modelar a evolução da supersaturação de um sólido amorfo durante a dissolução, a taxa de geração de supersaturação R^* na Eq. 13a pode ser transformada em:

$$R^* = \frac{k\omega C_t}{GC_s} e^{-\left(\frac{k\omega}{G}\right)t^*} \quad (20)$$

A Figura 8 mostra a comparação dos PSCs resultantes da dissolução experimental de IND amorfa com diferentes tamanhos de partículas e a modelagem usando o mesmo conjunto de Eqs. com R^* adimensional, de acordo com a Eq. 20 (37). Note que quanto maior o tamanho das partículas, mais sustentada é a, devido a uma taxa de dissolução mais lenta ((SUN; LEE, 2015a)k) e, portanto, uma taxa reduzida de geração de supersaturação.

Figura 8 – (a) Perfis de solubilidade cinética experimentais de indometacina amorfa com tamanhos de partículas distintos. (b) Perfis de solubilidade cinética simulada de indometacina, obtidos pela solução numérica simultânea das Eqs. 13a-e (com R^* da Eq. 19), com as Eqs. escalares 14-16, em diferentes taxas de dissolução k e constantes da indometacina nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais e de contorno definidas.



Fonte: Adaptado de Sun e Lee (2015a).

Quanto a uma DSA baseada em esferas de hidrogel insolúvel (SUN; JU; LEE, 2012), a evolução da supersaturação pode ser descrita por um mecanismo regulado por difusão, baseado na segunda Lei de Fick (SUN; LEE, 2015a). Este processo envolve a evolução da concentração dentro do hidrogel e pode ser descrito pela equação diferencial parcial (EDP) não-linear:

$$\frac{dC_h}{dt} = D' \frac{\partial^2 C_h}{\partial x^2} + \frac{2D'}{x} \frac{\partial C_h}{\partial x} \quad (21)$$

onde C_h é a concentração do fármaco dentro do hidrogel, D' é a difusibilidade do fármaco dentro da matriz do hidrogel, e x é a coordenada radial de qualquer região dentro do hidrogel. Se considerarmos um domínio externo com um volume finito de meio de dissolução V , a concentração do fármaco difunde para o meio de dissolução a medida que C_h evolui dentro do hidrogel ($t > 0$) para a superfície da esfera, regulado pelo coeficiente de partição p entre a fase do hidrogel e o meio de dissolução:

$$pC = C_h \text{ or } \frac{dC}{dt} = \frac{1}{p} \frac{\partial C_h}{\partial t} \quad (22)$$

$$\frac{V}{A} \frac{dC}{dt} = D' \frac{\partial C_h}{\partial x} \quad (23)$$

onde A é a área superfície da esfera de hidrogel, C é a concentração no meio de dissolução. Note que a evolução da concentração do fármaco dentro do hidrogel C_h é tanto dependente de t quanto de x , enquanto a concentração no meio de dissolução C só depende do tempo. Combinando as Eqs. 22 e 23, a condição de contorno na superfície do hidrogel (*i.e.*, onde a difusão ocorre entre a fase do hidrogel e o meio de dissolução) pode ser definido como:

$$\frac{\partial C_h}{\partial x} = \left(\frac{V}{D'Ap} \right) \frac{\partial C_h}{\partial t} \quad (24)$$

Portanto, a evolução da supersaturação de um FPS liberado de uma esfera de hidrogel insolúvel em água pode ser descrita como:

$$\frac{ds}{dt} = \left(\frac{dC/dt}{C_s} \right) - u \quad (25)$$

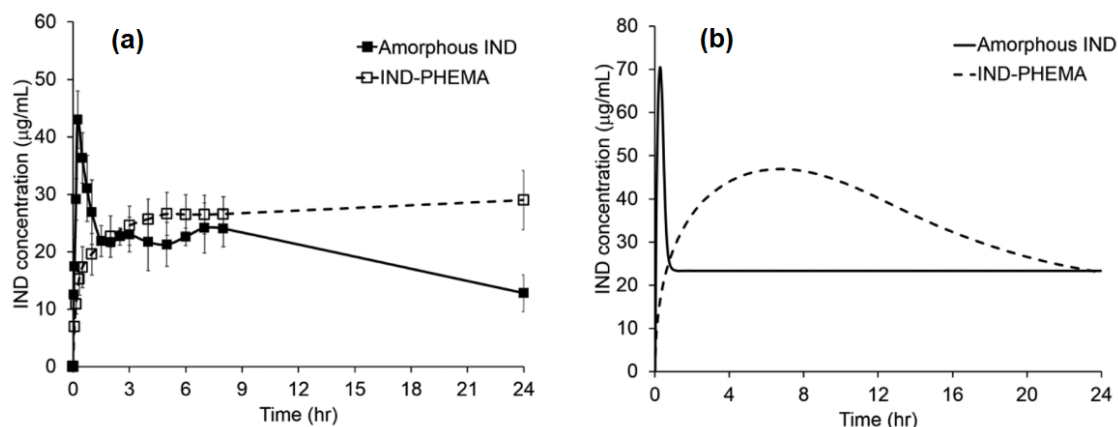
Nesse caso, para modelar a evolução da supersaturação de um fármaco difundido de uma esfera de hidrogel insolúvel durante a dissolução em condições supersaturadas, a taxa de geração de supersaturação R^* na Eq. 13a pode ser transformada em:

$$R^* = \frac{dC/C_s}{dt^*} \quad (26)$$

A Figura 9 retrata o PSC experimental de IND amorfa e IND liberada de um hidrogel insolúvel de poli(metacrilato de hidroxietila) (PHEMA) carregado com 10% de IND, em comparação com o PSC simulado obtido a partir da solução simultânea das Eqs. 20 e 23 com condições iniciais definidas, bem como as Eqs. 13^a-e (com a taxa adimensional de geração de supersaturação R^* igual à Eq. 26 na Eq. 13a) (SUN; LEE, 2015a). Nota-se que a vantagem geral em termos de supersaturação sustentada é proporcionada pela liberação de IND do carreador insolúvel, já que o estouro inicial na concentração de IND resultou em uma fase de de-

supersaturação mais ampla, quando comparada à queda acentuada da concentração de IND amorfa, devido à rápida supersaturação que desencadeou uma nucleação e recristalização mais pronunciada. Tanto os dados experimentais quanto os resultados simulados sugerem que a liberação do fármaco de PHEMA reticulada ocorreu através de um mecanismo de difusão matricial, em oposição ao mecanismo baseado em dissolução associado a IND amorfa pura.

Figura 9 – (a) Perfil de solubilidade cinética de indometacina amorfa (*Amorphous IND*) e IND liberada de poli(metacrilato de hidroxietila) (IND-PHEMA) carregada com 10% de IND, em condições de dissolução supersaturadas. (b) Perfis de solubilidade cinética simulada de IND e IND-PHEMA, este último obtido através da solução numérica simultânea das Eqs. 20, 23, 13^a-e (com R^* da Eq. 25) e Eqs. escalares 14-16, considerando as constantes de IND nas Eq. 18a-e, com condições iniciais e de limite definidas.



Fonte: Adaptado de Sun e Lee (2015a).

2.2.4 Efeito da extensão do inchaço nos perfis de solubilidade cinética de dispersões sólidas amorfas a base de carreadores insolúveis

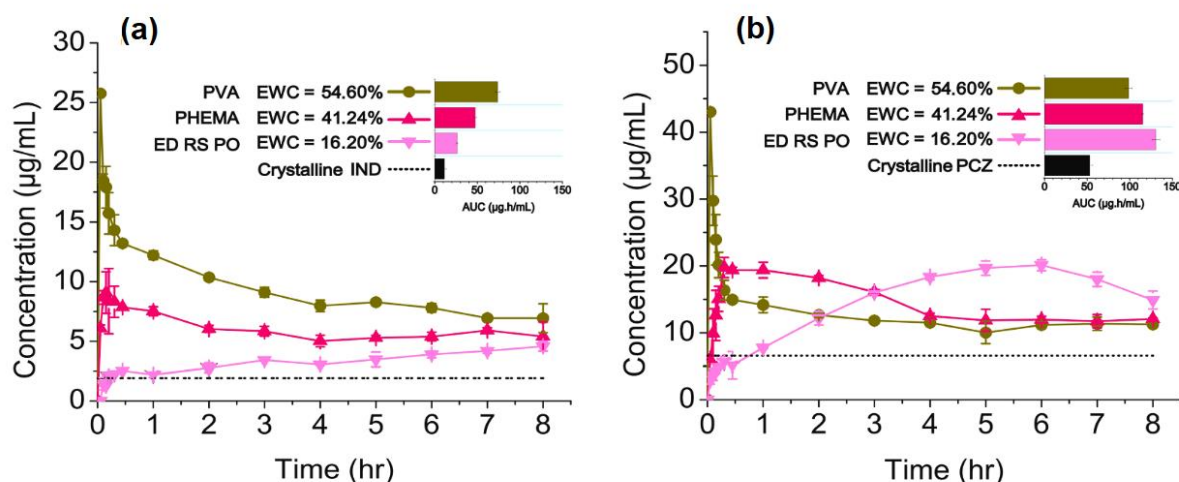
A crescente atenção direcionada às DSAs baseadas em carreadores insolúveis em água é perceptível devido à sua capacidade em fornecer uma liberação mais sustentada que está comumente associada à supersaturação prolongada de drogas mal solúveis durante a dissolução (SUN; LEE, 2014).

Schver *et al.* (2020) examinaram como a extensão do inchaço de carreadores poliméricos insolúveis pode impactar o PSC de FPS liberados de DSAs (SCHVER; NADVORNY; LEE, 2020). Seu trabalho com DSAs de PHEMA, poli(álcool vinílico) (PVA) e Eudragit RS (ED RS PO), carregados com IND e posaconazol (PCZ) como fármacos modelo (~10%), com tamanho de partícula (<75 µm) e doses (25 mg para IND e 40 mg para PCZ) fixos, revelou como a extensão do inchaço desses diferentes polímeros impactou o grau de

supersaturação após a liberação sob condições de dissolução supersaturadas (Figura 10). A extensão do inchaço desses polímeros foi determinada em termos de teor de água em equilíbrio (EWC), *i.e.*, a absorção máxima de água que cada peso unitário de polímero pode absorver na presença de meio de dissolução em excesso.

Observa-se que a extensão do inchaço desses polímeros desempenhou um papel importante na determinação do grau de geração de supersaturação, que por sua vez define a concentração máxima alcançável a uma taxa que depende da sua natureza de inchaço. No caso da IND, a ordem da área sub a curva (ASC) resultante da combinação complexa da solubilidade cinética gerada pela supersaturação e as taxas de recristalização seguiram a mesma ordem da extensão de inchaço dos polímeros (PVA>PHEMA>ED RS PO). No caso do PCZ, a interação entre sua partição e difusão do núcleo dos polímeros determinou a ordem da ASC (ED RS PO>PHEMA>PVA) (SCHVER; NADVORNY; LEE, 2020; VAN EERDENBRUGH et al., 2014). No entanto, o grau máximo de supersaturação (C_{max}) alcançado acompanha a extensão do inchaço do carreador polimérico da ASD. Em outras palavras, quanto maior a extensão do inchaço do polímero, maior o C_{max} .

Figura 10 – Perfis de solubilidade cinética de IND (a) e PCZ (b) liberados de poli(álcool vinílico) (PVA), poli(metacrilato de hidroxietila) (PHEMA) reticulado e Eudragit RS (ED RS PO) com extensões de inchaço distintos, medidos em termos de teor de água em equilíbrio (EWC).



Fonte: Adaptado de Schver, Nadvorny e Lee (2020).

O estudo destacou a importância de conhecer as características de inchaço dos carreadores poliméricos insolúveis para DSAs, a fim de melhor controlar a tendência de supersaturação que pode maximizar a ASC e proporcionar uma supersaturação mais sustentada. Assim, escolher o melhor ajuste de extensão de inchaço e ter as propriedades do FPS específico

em mente pode levar a uma melhor biodisponibilidade, seja gerando uma solução de altamente supersaturada que precipita lentamente ao longo do tempo ou evitando o limiar crítico de supersaturação que desencadeia uma fase de recristalização rápida.

3 MATERIAS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

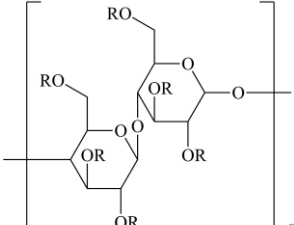
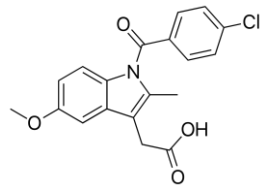
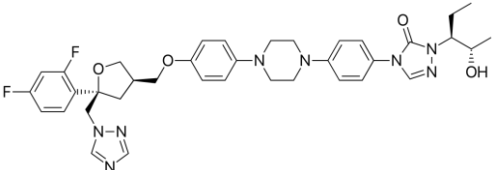
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição graus LH-31 e LH-32 foram gentilmente doados pela Shin-Etsu Chemical Co (Tóquio, Japão). Indometacina (99%, polimorfo γ) foi adquirida da Sigma-Aldrich Canada (Toronto, Canada). Posaconazol (99%, polimorfo II) foi adquirido da ScinoPharm Shanghai Biochemical Technology Ltd. (Shanghai, China). Todos os outros reagentes foram de grau analítico e usados assim que recebidos.

3.2 SELEÇÃO DOS POLÍMEROS E FÁRMACOS

Em nosso estudo, dois graus de L-HPC – um polímero semicristalino, não-poroso, derivado da celulose e comumente usado como desintegrante de comprimidos – foram escolhidos para observar diferentes graus de substituição (GS), ambos com o mesmo tamanho médio de partículas (Tabela 1). Embora o L-HPC compartilhe a mesma estrutura química que o HPC – um polímero solúvel em água comumente utilizado pela indústria farmacêutica –, ele é substancialmente diferente do HPC devido ao seu baixo GS no esqueleto da celulose com grupamentos de éter hidroxipropílico, o que torna o L-HPC um polímero insolúvel. Além disso, a presença dos grupos hidroxila no esqueleto da celulose fornece o caráter hidrofílico importante para a absorção de água de L-HPC, que é estimada em 10 vezes maior que a celulose microcristalina (CMC) (GISSINGER; STAMM, 1980). O GS distinto entre cada grau de L-HPC impacta diretamente na captação de água do polímero, o que afeta ainda mais sua capacidade de inchaço.

Dois fármacos de baixa solubilidade foram selecionados com base em pesos/tamanhos moleculares diferentes, além de distintos comportamentos ácido/base, sendo eles a IND e PCZ. Além disso, soluções de IND e PCZ podem ser facilmente quantificadas através de espectroscopia UV, mesmo em concentrações próximas à sua baixa solubilidade de equilíbrio.

Tabela 1 – Estruturas químicas de hidroxipropilcelulose, indometacina e posaconazol com propriedades selecionadas. Nota: a maioria das substituições no L-HPC ocorrem na posição glicopirranose 6, de acordo com dados de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (ALVAREZ-LORENZO et al., 2000).

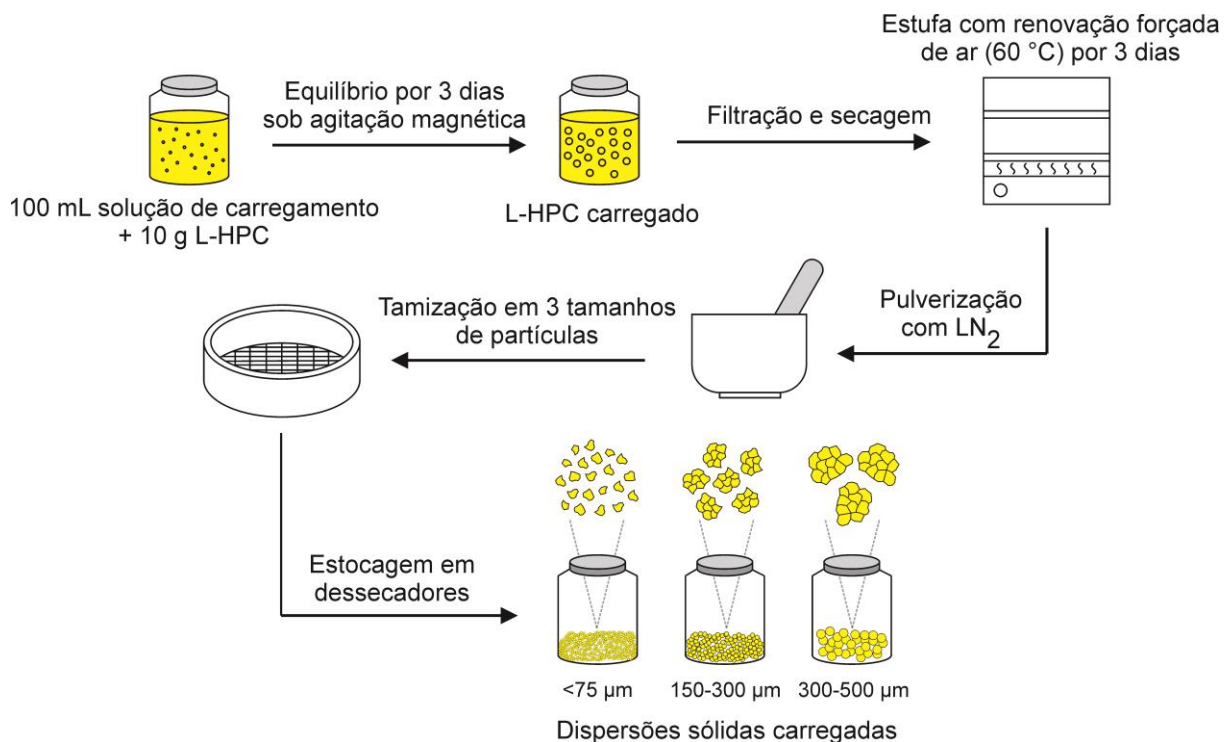
Polímero /fármaco	Estrutura química	Grau de substituição	Peso molecular	pKa
L-HPC (LH-31)	 $\text{R} = -\text{H} \text{ or } -\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{OH}$	11%	~100000	–
L-HPC (LH-32)		8%	~115000	–
Indometacina		–	357,79 g.mol^{-1}	4,5 (ácido fraco)
Posaconazol		–	700,78 g.mol^{-1}	4,0 (base fraca)

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

3.3 PREPARO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

DSAs contendo um teor conhecido de IND ou PCZ foram preparadas pelo método de inchaço/sorção (Figura 11). Uma solução concentrada de fármaco (50 mg.mL^{-1}) foi preparada em uma mistura de etanol:dimetilsulfóxido (DMSO) (1:1, v/v) como solução de carregamento. Aproximadamente 10 g de LH-31 ou LH-32 foram dispersados em 100 mL da solução de carregamento e levada a agitação magnética por 3 dias para atingir o equilíbrio. Posteriormente, a suspensão foi filtrada, e o conteúdo sólido foi cuidadosamente enxugado com papel filtro para remover qualquer solução de carregamento intersticial remanescente. A massa foi seca em estufa com renovação forçada de ar a 60°C por 3 dias e os pós foram triturados em 3 frações de tamanho de partículas (<75 , 150-300, 300-500 μm), com o auxílio de uma pequena quantidade de nitrogênio líquido. DSAs foram nomeadas de acordo com cada grau de L-HPC e fármaco, como IND-31, IND-32, PCZ-31 e PCZ-32.

Figura 11 – Etapas do processo de inchaço/sorção utilizadas para a preparação de dispersões sólidas amorfas de L-HPC carregadas com indometacina ou posaconazol.



Fonte: O autor (2022).

O teor de IND ou PCZ nas DSAs foi determinado através da suspensão de 10 mg de DSA em 100 mL de etanol absoluto. As suspensões foram agitadas em um agitador orbital por 3 dias para extração total do fármaco e, em seguida, foram centrifugadas a 12000 RPM. Uma pequena quantidade de sobrenadante foi removida e analisada de acordo com os procedimentos descritos na Seção 3.4.

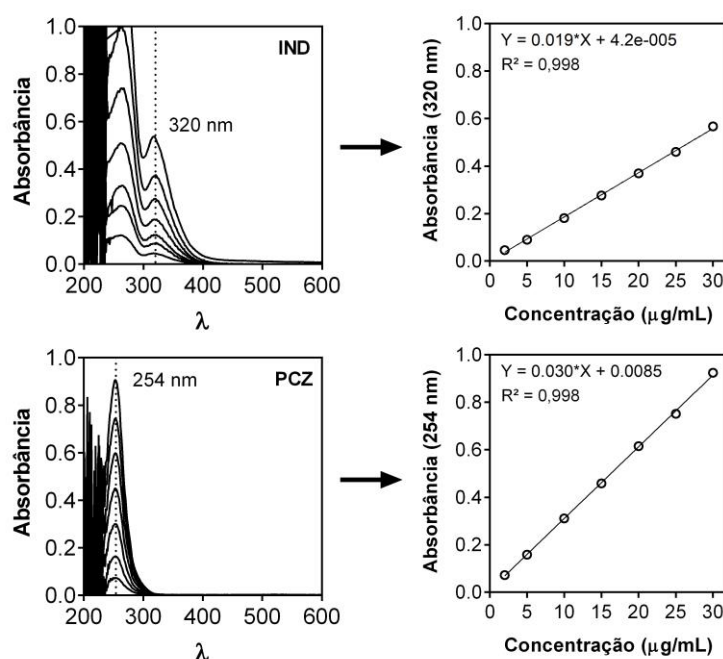
3.4 PROCEDIMENTOS DE QUANTIFICAÇÃO ANALÍTICA E TRATAMENTO DE DADOS

Para determinar as concentrações de IND ou PCZ, um método espectrofotométrico simples de ordem zero foi utilizado. Todas as leituras espectrofotométricas deste trabalho deram-se por varreduras espectrais na região ultravioleta-visível entre 200–600 nm, a uma velocidade de 600 nm.min⁻¹, em um espectrofotômetro Varian Cary® 50 Bio UV-Vis (Agilent Technologies, California, EUA). O método de varredura foi adotado para melhor investigar a qualidade individual das análises espectrofotométricas e garantir, assim, que todas as amostras estavam perfeitamente solubilizadas. Antes de cada rodada analítica, uma varredura da solução branco foi realizada com o solvente específico de cada amostra para correção da linha de base,

utilizando os mesmos parâmetros de leitura. Todas as varreduras foram analisadas no software OriginPro 2016 (OriginLab Corp., Massachusetts, EUA), e as absorbâncias foram coletadas em 320 ou 254 nm para IND ou PCZ, respectivamente.

As curvas de calibração de IND e PCZ foram construídas no intervalo entre 2–30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para isso, uma solução concentrada de IND ou PCZ na concentração de 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ foi inicialmente preparada em etanol absoluto e, a partir destas, diluições foram realizadas para os níveis de calibração de 2, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, utilizando etanol absoluto no caso das curvas destinadas a quantificação das amostras do doseamento das DSAs ou tampão McIlvaine pH 3 para as curvas usadas na quantificação das amostras dos ensaios de solubilidade e dissolução. As absorbâncias dos níveis de calibração foram relacionadas com as concentrações teóricas através de regressões lineares ordinárias pelo método dos mínimos quadrados, e os resíduos foram sempre aleatórios. A Figura 12 demonstra as varreduras típicas realizadas no intervalo dos níveis de calibração, assim como o gráfico do ajuste da linha de tendência das regressões.

Figura 12 – Do lado esquerdo: varreduras espectrais na região ultravioleta-visível de indometacina (IND) e posaconazol (PCZ) no intervalo de 200-600 nm. Do lado direito: ajustes das linhas de tendência das regressões.



Fonte: O autor (2022).

3.5 CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO

3.5.1 Calorimetria diferencial exploratória

Análises de calorimetria diferencial exploratória (DSC) foram conduzidas em um calorímetro diferencial TA Instruments 2010 (TA Instruments®, Delaware, EUA) com resfriamento de nitrogênio. Amostras com aproximadamente 5 mg foram pesados em cadinhos de alumínio, seladas e analisadas no intervalo entre 30–200 °C a 5 °C.min⁻¹. Um cadinho vazio hermeticamente fechado foi usado como referência durante os experimentos.

3.5.2 Difração de raios-X

Análises de difração de raios-X (PXRD) foram realizadas em um difratômetro Siemens X-Ray D5000 (Siemens Electronical Equipment, Toronto, CA) equipado com ânodo de cobre. As amostras foram preparadas em suportes de vidro com uma fina camada do material em pó livre de solventes e foram analisadas na faixa entre 5–40° 2 θ a uma velocidade de varredura de 0.02°.s⁻¹.

3.5.3 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros de infravermelho na região média com transformada de Fourier (FTIR) foram obtidos em um espectrômetro de infravermelho PerkinElmer Spectrum 400 (PerkinElmer, Massachusetts, EUA). As análises consistiram na média de 16 varreduras realizadas no intervalo de 650 a 4000 cm⁻¹, com resolução de 4 cm.

3.6 TEOR DE ÁGUA EM EQUILÍBRIO

Para avaliar o teor de água em equilíbrio (EWC) após completa sorção de água, aproximadamente 1 g de cada grau de L-HPC foram separadamente introduzidos em frascos de vidro (n=3) preenchidos com 10 mL de água destilada, meio de dissolução (tampão McIlvaine pH 3) ou uma mistura de etanol:DMSO (1:1, v/v) sob constante agitação magnética a 37 °C por 3 dias. As suspensões foram completamente filtradas com papel filtro e cada massa foi cuidadosamente enxugada com papel filtro para remover o excesso de solvente intersticial. Em

seguida, as massas foram pesadas e submetidas a estufa com circulação de ar forçado a 60 °C por 3 dias até peso constante. O EWC de cada polímero foi determinado como:

$$\text{EWC} = \frac{M_a - M_d}{M_a} \times 100 \quad (27)$$

onde M_a e M_d são as massas pesadas antes e depois do procedimento de secagem, respectivamente. Para investigar o impacto da preparação da DSA sobre o EWC dos polímeros, o mesmo procedimento de determinação do EWC foi executado com as DSAs em meio de dissolução.

3.7 SOLUBILIDADE DE EQUILÍBRIO

As solubilidades de equilíbrio (C_s) de γ -IND e PCZ foram determinadas em solução tampão McIlvaine pH 3 (fosfato de dissódico + ácido cítrico), suspendendo um excesso de pó de cada fármaco em frascos de vidro preenchidos com 10 mL de solução tampão a 37 °C (n=6). As suspensões foram submetidas a agitação orbital por 7 dias para alcançar o equilíbrio. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 12000 RPM e uma pequena alíquota do sobrenadante foi removida e lida no UV-Vis, usando solução tampão como correção da linha de base. As concentrações foram determinadas de acordo com o procedimento descrito na Seção 3.4.

3.8 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO *NON-SINK*

Os experimentos de dissolução sob condição *non-sink* foram realizados em um sistema de dissolução Varian® VanKel 7010 equipado com o aparato de pás (USP 2) a 150 RPM. O meio de dissolução foi escolhido para permitir determinações espectrofotométricas ao longo dos experimentos, com base na C_s experimental dos fármacos em diferentes pHs (dados não demonstrados) [nota: a IND é um ácido fraco praticamente insolúvel em meio ácido (<1 µg.mL⁻¹ em pH 1.2) e o PCZ é uma base fraca praticamente insolúvel em meio básico (HENS et al., 2016)]. Nesse sentido, verificou-se que o pH 3 era um pH adequado onde os fármacos podem ser quantificados com precisão quando as concentrações estão tão baixas quanto seus valores de C_s (2,1 e 4 µg.mL⁻¹ para IND e PCZ, respectivamente).

Pequenas quantidades de cada DSA foram cuidadosamente pesadas e introduzidas em cubas de dissolução individuais, preenchidas com 250 mL da solução tampão McIlvaine pH 3 a 37 °C. Na primeira etapa, as DSAs (com uma média de 10% de fármaco) foram testadas com diferentes doses em um tamanho de partículas fixo de <75 µm para produzir graus crescentes de supersaturação e avaliar o impacto da dose (Tabela 2). As DSAs carregadas com PCZ tiveram o dobro da dose em comparação com as DSAs carregadas com IND, de modo que um mesmo grau de supersaturação seria gerado em ambos os casos. Para garantir tal padronização, valores de *sink index* (SI) adimensionais anteriormente propostos por Sun *et al.* (2012) foram estimados para caracterizar o grau de afastamento das condições *sink* ideais (C. R. M. SCHVER; LEE, 2021; SUN; JU; LEE, 2012) em cada teste, de acordo com a fórmula:

Tabela 2 – Doses equivalentes de indometacina e posaconazol utilizadas nos ensaios de dissolução *non-sink*. As doses de dispersões sólidas amorfas consideram um teor médio de 10% de fármaco em cada lote de sistema (os valores exatos foram considerados em cada caso).

Doses médias de IND-31/32 (mg)	Doses médias de PCZ-31/32 (mg)	Doses equivalentes de IND (mg)	Doses equivalentes de PCZ (mg)	SI (IND)*	SI (PCZ)*
250	500	25	50	0,02	0,02
200	400	20	40	0,03	0,03
100	200	10	20	0,05	0,05
50	10	5	10	0,1	0,1
25	50	2.5	5	0,2	0,2

*Os valores de *sink index* foram calculados considerando a C_s experimentalmente determinada dos fármacos em 250 mL de meio de dissolução (2,1 e 4 µg.mL⁻¹, respectivamente), de acordo com a Eq. 28.

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

$$SI = \frac{C_s \times V}{dose} \quad (28)$$

onde C_s é solubilidade de equilíbrio do fármaco no meio de dissolução, V é o volume do meio de dissolução, e *dose* refere-se à quantidade equivalente de fármaco introduzido em cada teste. Nesse sentido, o valor de SI é equivalente ao inverso da supersaturação produzida se 100% de liberação do fármaco acontecer (C máximo teórico), sendo s definido por:

$$s = \frac{C}{C_s} \quad (29)$$

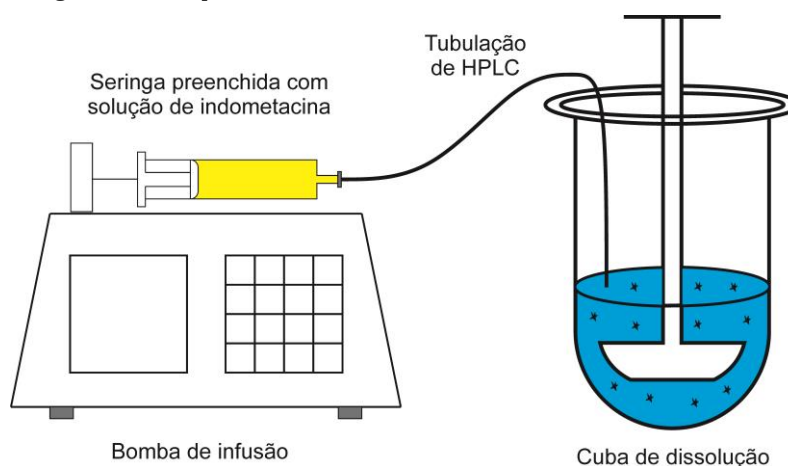
Em outros termos, a dissolução *non-sink* representa a condição na qual a dose equivalente de fármaco introduzida no teste é suficiente para produzir concentrações acima do equilíbrio cristalino. Esta é a condição de dissolução que revela os inerentes processos de supersaturação, recristalização e precipitação que ocorrem em volume limitado do trato gastrointestinal, e é especialmente útil para caracterizar sistemas de liberação capazes de gerar supersaturação.

Para investigar melhor o impacto de diferentes tamanhos de partículas das DSA sobre os PSCs, duas outras frações de tamanho de partículas (150-300 e 300-500 μm) foram testados em uma dose fixa equivalente a 5 ou 10 mg, para as DSAs carregadas com IND ou PCZ, respectivamente. Em cada intervalo de tempo predeterminado (3, 7, 10, 15, 20, 30, 45 min, 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 24 h), uma alíquota de 1 mL foi removida de cada cuba sem repor o meio (nota: a soma de todas as alíquotas foi de aproximadamente 5% do volume do meio de dissolução). As alíquotas foram centrifugadas a 12000 RPM e uma pequena quantidade do sobrenadante foi lido diretamente no UV-Vis através dos mesmos procedimentos descritos na Seção 3.4. Os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos como concentrações médias (m/v) $\pm$ desvio padrão.

Ao final de cada dissolução, uma pequena alíquota do meio contendo IND-31 ou IND-32 (<75, 150-300 e 300-500 μm) foi examinada por microscopia de luz polarizada (MLP) em um microscópio Nikon Alphaphot 2 YS2 adaptado com filtros polarizadores e uma câmera de microscopia conectada a um computador. Medidas de tamanho de partículas foram tomadas calibrando os pixels da tela com uma escala micrométrica de vidro como referência. Os resultados foram expressos em média de 20 medições ($\mu\text{m} \pm$ desvio padrão) e comparados às DSAs que não foram submetidas à dissolução.

3.9 ENSAIOS DE INFUSÃO DE INDOMETACINA

As infusões de IND foram realizadas com auxílio de uma seringa de infusão Hamilton (Reno, Estados Unidos), com capacidade para 10 mL, conectada a uma bomba de infusão Harvard Apparatus Pump 11 Elite. A saída da seringa foi posicionada na cuba de dissolução por meio de tubulação comumente utilizada em cromatógrafos líquidos de alta eficiência (Figura 13).

Figura 13 – Esquema de infusão de indometacina utilizado no estudo.**Fonte:** O autor (2022).

Os experimentos de infusão foram realizados injetando uma solução concentrada de IND a $1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$, em etanol, em 250 mL de tampão McIlvaine pH 3. As taxas de infusão foram programadas de forma a sempre atingir 5 mg de dose total de IND injetada até 15 min, e seguiu duas rotinas descritas na Tabela 3. Em cada intervalo de tempo predeterminado (3, 7, 10, 15, 20, 30, 45 min, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 h), uma alíquota de 1 mL foi removida da cuba e centrifugada a 12000 RPM, e uma pequena quantidade do sobrenadante foi lida diretamente no UV-Vis através dos mesmos procedimentos descritos na Seção 3.4. Os experimentos foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos como concentrações médias (m/v) $\pm$ desvio padrão.

Tabela 3 – Rotinas dos experimentos de infusão de indometacina realizados no estudo.

Infusão	Concentração da solução ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Taxa de infusão (mL.min^{-1})	Total de IND injetada (mg)	Concentração projetada em 15 min ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
1	1000	0–15 min: 0,333	5	20
2	1000	0–3 min: 1,309 3–7 min: 0,166 7–10 min: 0,062 10–15 min: 0,056	5	20

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

3.10 MODELAGEM COM TAXAS CONSTANTES DE GERAÇÃO DE SUPERSATURAÇÃO

Os cálculos para modelagem da evolução da supersaturação de IND em relação ao tempo com uma taxa constante de geração de supersaturação R^* foram realizados através da solução numérica simultânea das Eqs. 13a–e, em conjunto com as Eqs. escalares 14–16, as variáveis adimensionais das Eqs. 17a–e, considerando as constantes de IND nos parâmetros da Eq. 18a–e. As constantes utilizadas para IND estão descritas na Tabela 4, assim como a fonte das informações. O valor de C_s considerado nesse estudo foi o da α -IND ($4,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$), retirado dos experimentos de infusão (concentração do último ponto de 8 h), uma vez que esta é a forma predominante após a recristalização de IND nesta dose (HAN; LEE, 2017).

Tabela 4 – Constantes da indometacina e suas fontes, utilizadas nos experimentos de modelagem e obtenção dos parâmetros das Eqs. 18a–e.

Constante	Valor	Referência
$D (\text{cm}^2.\text{s}^{-1})$	$1,9 \times 10^{-5}$	Gurnasinghani, Bhatt e Lalla (1989)
$C_s (\text{mol.cm}^3)$	$1,174 \times 10^{-8}$	O autor (retirado dos experimentos de infusão)
$d (\text{cm})$	$1,7 \times 10^{-7}$	2 vezes o diâmetro molecular (8,5 Å)
$\sigma (\text{g.s}^{-2})$	26,8	Sun e Lee (2013), baseado nos dados reportados por Zografi e Tam (1976)
$\delta (\text{cm})$	2,051	O autor (equivalente a ω , Eq. 18b)
$p (\text{g.cm}^{-3})$	1,38	Yoshioka, Hancock e Zografi (1994)
$G (\text{cm.s}^{-1})$	5×10^{-8}	Han e Lee (2017)

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Para comparação com os experimentos de infusão em meio de dissolução isento de cristais de IND, o conjunto de Eqs. foi solucionado considerando as seguintes condições iniciais:

$$\begin{aligned}
 s(0) &= 0, \\
 \Sigma^*(0) &= 0, \\
 \Phi^*(0) &= 0, \\
 N^*(0) &= 0, \\
 r^*(0) &= 0
 \end{aligned} \tag{30}$$

Duas modelagens foram realizadas para mimetizar os experimentos de infusão de IND (Tabela 3): a. com $R^* = 19,03$ constante durante o tempo $t_l = 0,25$; b. com $R_l^* = 74,8$ e $t_l = 0,05$

+ $R_2^* = 9,49$ e $t_2 = 0,07$ + $R_3^* = 3,57$ e $t_3 = 0,05$ + $R_4^* = 3,20$ e $t_4 = 0,08$. O valor de R^* foi calculado como sendo a supersaturação s (Eq. 29, em $\mu\text{g.mL}^{-1}$) sendo produzida por intervalo de tempo t (em h). As soluções numéricas do conjunto de Eqs. foram obtidas no software MATLAB R2018a (MathWorks, Natick, MA, Estados Unidos).

De forma resumida, as Eqs. foram construídas com base no modelo mecanístico simplificado de Chacron e L'Heureux (1999), a teoria clássica da nucleação (MULLIN, 2001), a teoria de Dee (1986) para a taxa de nucleação e tamanho de partículas crítico, e o processo de crescimento e amadurecimento de cristais controlados por interface, com base em LeVan e Ross (1987). Isto possibilitou obter uma solução numérica para a taxa de precipitação u (Eq. 12) e, assim, estimar a evolução da supersaturação em relação ao tempo, de acordo com método numérico previamente estabelecido por Sun e Lee (2013).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

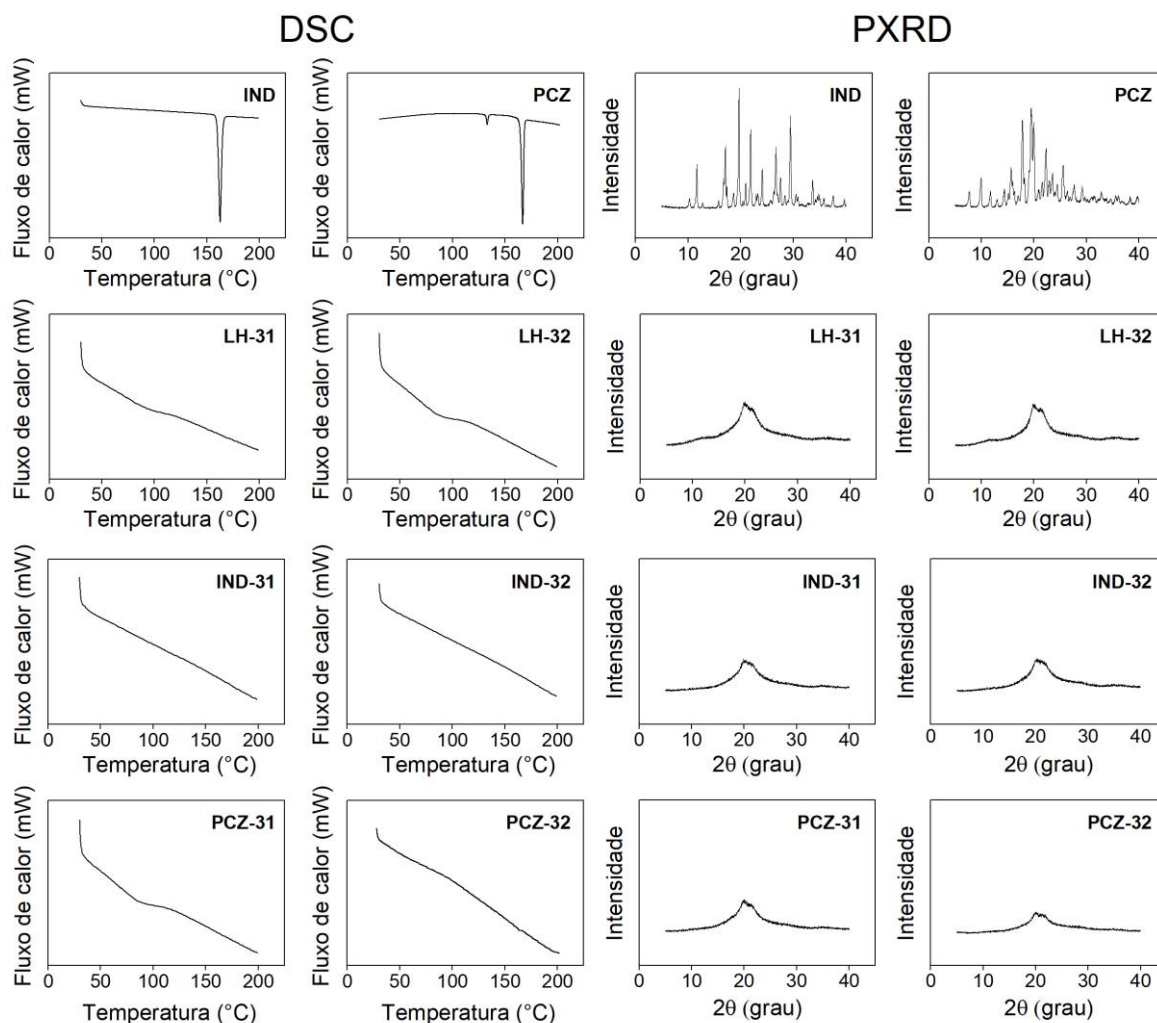
4.1 CARACTERIZAÇÕES DO ESTADO SÓLIDO

Análises de DSC e PXRD foram realizadas para verificar a forma final de estado sólido das DSAs (Figura 14). Em relação ao DSC, dado que o L-HPC é um polímero derivado de éter de celulose semicristalino, sua transição vítrea produz uma mudança muito sutil na capacidade de calor ao longo do aquecimento, o que resulta em uma temperatura de transição de vidro (T_g) difícil de ser observada com técnicas convencionais de calorimetria (GÓMEZ-CARRACEDO et al., 2003). Neste caso, a mudança na inclinação do perfil de capacidade de calor observada em torno 105 °C (LH-31) e 95 °C (LH-32) poderia estar associada ao seu evento de transição vítrea, embora, considerando a natureza semicristalina de L-HPC, essa mudança pode estar associada à fusão da fase cristalina.

Os termogramas das DSAs demonstraram que o L-HPC foi capaz de manter os fármacos dissolvidos e/ou dispersos como partículas amorfas na matriz polimérica no teor de fármaco resultante (~10%), como evidenciado pela ausência das endotermas características da fusão de IND (polimorfo γ , 162 °C) (LIN, 1992) ou PCZ (polimorfo II, 132 e 166 °C) nas curvas das DSAs. Isso também foi confirmado através do PXRD, onde os padrões de difratogramas observados nas DSAs se assemelha principalmente ao padrão do polímero, *i.e.*, sem picos de difração visíveis associados a formas cristalinas de acordo com a Lei de Bragg.

As análises de FTIR foram realizadas com o objetivo de elucidar a ausência de DMSO nas amostras finais dos sistemas, após o processo de obtenção (APÊNDICE A). Como pode-se observar, os sinais analíticos característicos de DMSO em 1438 e 1405 cm^{-1} (referentes ao dobramento assimétrico de CH_3 [$\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$]), 1310 cm^{-1} (referente a deformação simétrica de CH_3 [δCH_3]) e 1075 cm^{-1} (referente ao estiramento de $\text{S}=\text{O}$) (MOZHZHUKHINA et al., 2013) não são visualizados nas amostras dos sistemas, indicando que o processo de secagem adotado foi suficiente para remover o DMSO das amostras.

Figura 14 – Análises de calorimetria diferencial exploratória (DSC) entre 30–200 °C e difração de raios-X (PXRD) entre 5–40 °2θ.



Fonte: O autor (2022).

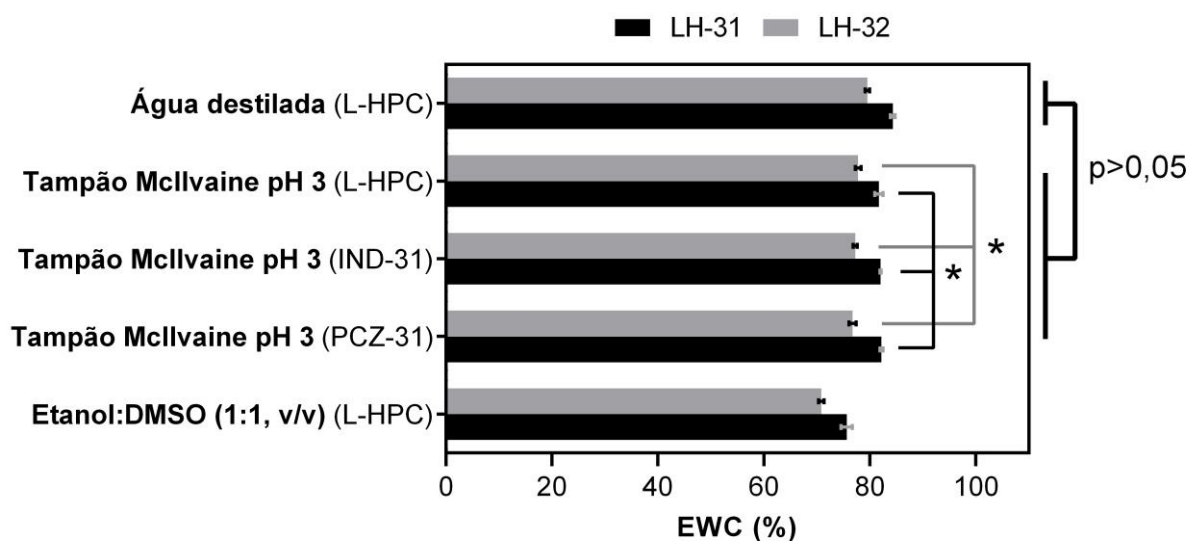
4.2 TEOR DE ÁGUA EM EQUILÍBRIO

Experimentos de determinação do EWC foram conduzidos com ambos os L-HPCs através de um processo completo de sorção em diferentes meios para verificar as extensões de inchaço de LH-31 e LH-32 nas diversas condições do estudo (Figura 15).

Os resultados de EWC variaram cerca de ~5% entre os graus de L-HPC, sendo a maior de LH-31 ($84,3 \pm 0,5\%$) e o menor LH-32 ($79,5 \pm 0,4\%$), em água destilada. Embora isso possa parecer uma diferença discreta, a absorção de água resultante destes EWC se traduz em $5,47 \pm 0,14$ e $3,93 \pm 0,05$ g-água/g-polímero para LH-31 e LH-32, respectivamente. Assim, o LH-31 pode absorver cerca de ~40% mais água do que o LH-32, uma vez que a substituição em LH-31 (11%, contra 8% em LH-32) está associada a mais grupos hidrofílicos de hidroxipropil no

esqueleto da celulose, o que impacta diretamente na capacidade de captação de água do polímero.

Figura 15 – Teor de água em equilíbrio (EWC%) de L-HPC (LH-31 e LH-32) sob diferentes condições. Grupos com * não tiveram diferença significativa nos resultados ($p < 0,05$ em ANOVA bicaudal, 95% de intervalo de confiança). Nota: o conteúdo de etanol:DMSO (1:1, v/v) é considerado um solvente em equilíbrio. Barras de erro representam o desvio padrão experimental ($n=3$).



Fonte: O autor (2022).

O EWC também foi medido com meio de dissolução (tampão McIlvaine pH 3), utilizando tanto as matérias-primas de L-HPC quanto as DSAs, para acompanhar quaisquer alterações no EWC que poderiam ter sido ocasionadas devido a maior osmolaridade do conteúdo de sal dissolvido no meio de dissolução, assim como o processo de preparação dos sistemas. Esta última comparação resultou no mesmo valor médio entre as matérias-primas de L-HPC e as DSAs ($\sim 81,9 \pm 0,5\%$ e $77,5 \pm 0,5\%$ para as médias entre LH-31/ASD-31 e LH-32/ASD-32, respectivamente) após um teste ANOVA bicaudal com intervalo de confiança de 95%, o que indica que o processo de preparação das DSAs não afetou a extensão de inchaço do L-HPC em termos de EWC. Entretanto, uma discreta diferença foi observada no EWC de ambos os polímeros, quando em meio de dissolução, em comparação com a água destilada – $81,7 \pm 0,8\%$ vs $84,3 \pm 0,5\%$ para LH-31 e $77,8 \pm 0,5\%$ vs $79,5 \pm 0,4\%$ para LH-32, em meio de dissolução e água destilada, respectivamente.

A absorção de etanol:DMSO 1:1 (v/v) também foi testada para avaliar a capacidade do L-HPC em embeber a solução de carregamento dos fármacos durante a preparação das DSAs (ver Seção 3.2) e proporcionar uma capacidade significativa de carregamento. Os resultados

mostraram que o L-HPC pode absorver até $75,6 \pm 1,0\%$ e $70,8 \pm 0,5\%$ (LH-31 e LH-32, respectivamente), o que se traduz em aproximadamente $3,1 \pm 0,2$ e $2,4 \pm 0,1$ gramas de etanol:DMSO (1:1, v/v) por grama de polímero. Levando-se em conta que a preparação das DSAs foi realizada utilizando 10 g de polímero em 100 mL de solução de carregamento (com 50 mg.mL^{-1} de IND ou PCZ dissolvido), isso significa que pelo menos $\sim 15\%$ ou 12% de teor de fármaco final seria esperado ao final da preparação dos sistemas com base em LH-31 ou LH-32, respectivamente. Na realidade, o teor resultante de fármaco em cada DSA foi consistentemente em torno de 10% para cada lote de DSA, que está próximo a este valor previsto da absorção da solução de carregamento. Em resumo, caso houvesse interesse em preparar DSAs de L-HPC com teores mais elevados de fármaco, uma solução de carregamento mais concentrada poderia ser utilizada, respeitando-se os limites de estabilidade do ponto de vista da manutenção da amorfização.

4.3 ESTUDO DE DISSOLUÇÃO SOB CONDIÇÃO *NON-SINK*

4.3.1 Efeito da dose nos perfis de solubilidade cinética

Para investigar o comportamento de IND e PCZ liberados de DSAs preparadas com L-HPC, ensaios de dissolução foram realizados em condições *non-sink* com níveis variados de dose (*i.e.*, valores de SI variados, de acordo com a Eq. 2) em um tamanho de partículas fixo $<75 \mu\text{m}$. Aqui, o termo "perfil de solubilidade cinética" é usado para se referir à evolução da solubilidade ao longo do tempo, uma vez que ela está em constante transição dependente de fenômenos associados à condição de dissolução supersaturante, a nucleação e recristalização do fármaco.

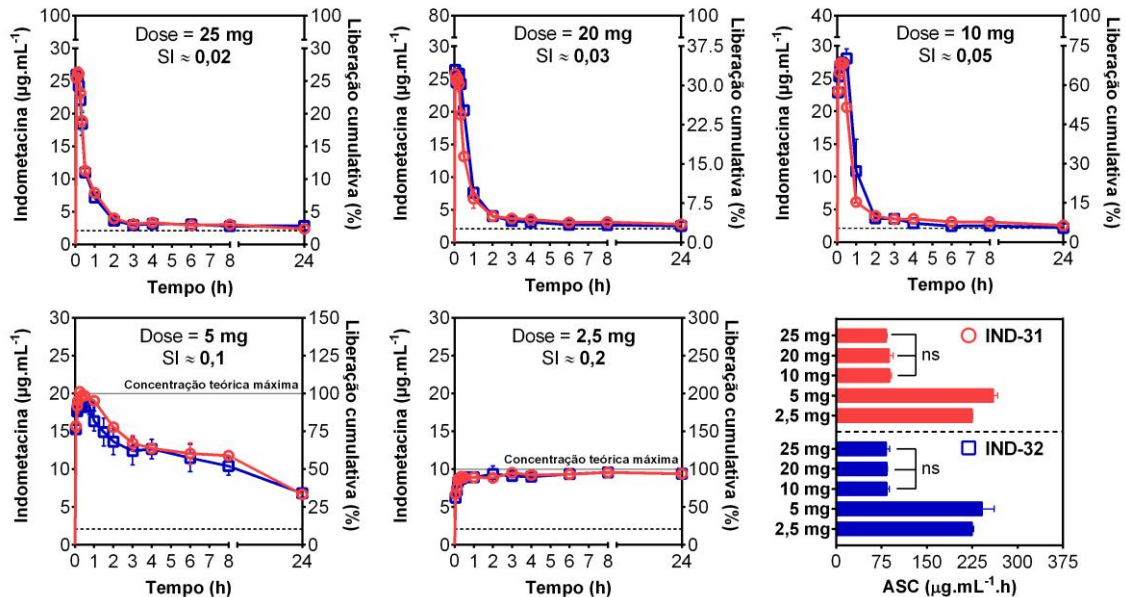
As Figuras 16 e 17 mostram os resultados separados por dose para DSAs baseadas em IND e PCZ, respectivamente. É importante perceber que os níveis de dose foram variados na tentativa de entender a interação entre a supersaturação fornecida pela dissolução do fármaco liberado de L-HPC, e em busca de uma condição supersaturante onde os efeitos da extensão da geração de supersaturação não obstruíssem qualquer diferença possível entre cada grau de L-HPC. Uma descrição completa dos parâmetros de dissolução pode ser encontrada na Tabela 5.

Como resultado do alto grau de inchaço, as DSAs baseadas em polímeros L-HPC demonstraram um perfil de liberação imediata com uma fase inicial acentuada, que, em algumas situações, foram associados a uma queda também acentuada na concentração devido à rápida recristalização dos fármacos (doses de 25, 20 e 10 mg de IND e 50, 40 e 20 mg de PCZ). Nesses

casos, a liberação não foi completa antes do rápido início da recristalização (*i.e.*, 100% de liberação não foi alcançada nestes níveis mais elevados de dose). Além disso, os níveis de C_{max} igual a ~ 28 e $\sim 54 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (IND e PCZ, respectivamente) alcançados por essas doses mais altas ultrapassaram os limites superiores das supersaturações metastáveis de IND e PCZ, atingindo aproximadamente 13 vezes o valor da solubilidade de ambas as drogas. No caso das DSAs carregadas com IND, não foram observadas diferenças significativas entre os níveis de ASC dessas doses mais altas ($p > 0,05$), enquanto as DSAs carregadas com PCZ foram um pouco mais sensíveis às doses elevadas, com ASC inversamente proporcional à dose (ASC de 20 > 40 > 50 mg). O fato de que o PCZ foi capaz de responder diferencialmente às altas doses em termos de ASC pode estar associado a diferentes cinéticas de geração de supersaturação de PCZ em comparação com o IND, uma vez que o PCZ é quase 2 vezes maior em tamanho molecular. Isso também pode ser percebido pela queda mais lenta na concentração de PCZ no teste de dose de 20 mg, em comparação com a dose de 10 mg IND, especialmente considerando que ambos os fármacos estavam sob as mesmas condições de supersaturação ($SI = 0,05$).

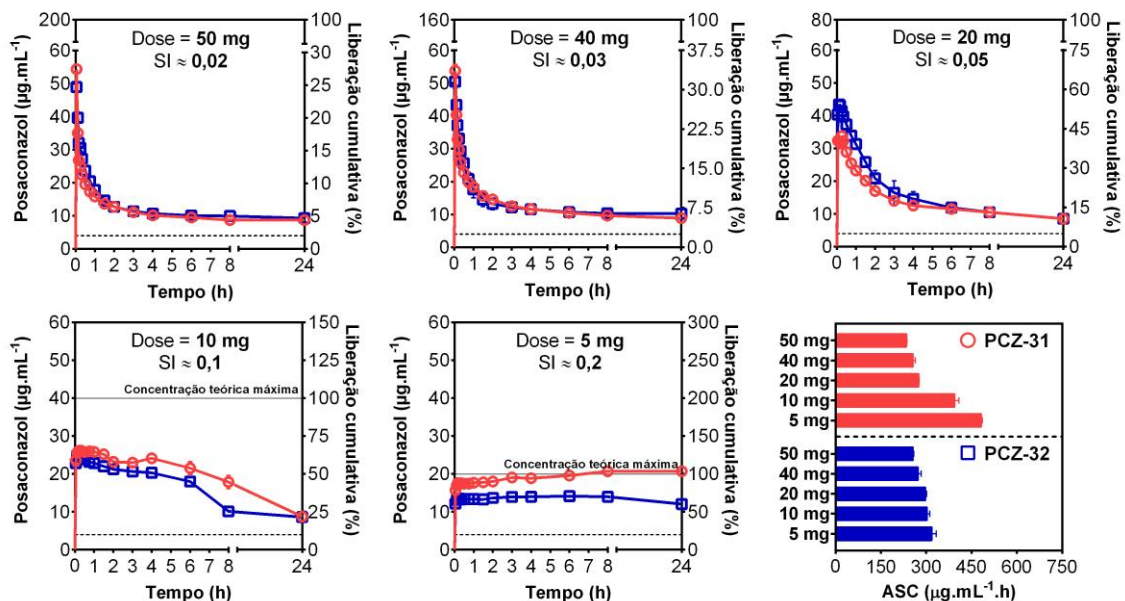
As doses mais baixas (5, e 2,5 mg para IND, 10 e 5 mg de PCZ) resultaram em ASCs mais altas, que estão associadas às menores extensões de supersaturação, ao invés de uma taxa mais lenta de geração de supersaturação, levando em conta que todos demonstraram o mesmo perfil de liberação imediata. Assim, quase 100% de liberação foi possível (no caso da IND-31, IND-32 e PCZ-31) nessas doses mais baixas devido à supersaturação mais lenta, ou seja, valores mais elevados do SI. Nessas situações, a ASC ideal foi encontrada com as doses de 5 mg para ambos os fármacos, onde o PCZ estava dentro de uma zona metastável e a IND demonstrou o melhor equilíbrio entre a extensão de supersaturação e a taxa de recristalização. Embora a menor dose de IND (2,5 mg) não tenha desencadeado recristalização do fármaco no intervalo de 24h, os valores de C_{max} foram de apenas $\sim 9,6$ e $9,9 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (equivalentes a 96 e 99% de liberação cumulativa de IND em IND-31 e IND-32, respectivamente), o que resultou em ASC reduzida em comparação com a dose de 5 mg. É importante notar que, em condição supersaturada, a concentração no tempo t é resultado do balanço de massas entre a geração de supersaturação e a precipitação (Eq. 12). Portanto, mesmo quando a recristalização está presente em uma dose mais alta, a ASC resultante pode ser maior do que em uma condição de dose menor geradora de menor supersaturação, mesmo que esta última não desencadeie recristalização do fármaco no tempo observado.

Figura 16 – Perfis de solubilidade cinética de indometacina (IND) liberada de dispersões sólidas amorfas preparadas com L-HPC graus LH-31 (IND-31) e LH-32 (IND-32), em vários níveis de dose e tamanho de partículas fixo em $<75\ \mu\text{m}$. A linha tracejada representa a solubilidade de equilíbrio de γ -IND no meio de dissolução ($2,1\ \mu\text{g.mL}^{-1}$). Barras de erro representam o desvio padrão ($n=3$).



Fonte: O autor (2022).

Figura 17 – Perfis de solubilidade cinética de posaconazol (PCZ) liberado de dispersões sólidas amorfas preparadas com L-HPC graus LH-31 (PCZ-31) e LH-32 (PCZ-32), em vários níveis de dose e tamanho de partículas fixo em $<75\ \mu\text{m}$. A linha tracejada representa a solubilidade de equilíbrio de PCZ no meio de dissolução ($4\ \mu\text{g.mL}^{-1}$). Barras de erro representam o desvio padrão ($n=3$).



Fonte: O autor (2022).

Tabela 5 – Parâmetros de dissolução correspondentes de $C_{\max}$, $t_{\max}$ e ASC $\pm$ desvio padrão (n=3) obtidos dos perfis de solubilidade cinética representados nas Figuras 16 e 17.

Fármaco	Dose (mg)	LH-31			LH-32		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	$t_{\max}$ (min)	ASC ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	$t_{\max}$ (min)	ASC ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$)
IND	25	$26,5 \pm 0,58$	3	$83 \pm 1,4$	$26,3 \pm 0,21$	3	$83 \pm 5,5$
	20	$25,8 \pm 0,74$	3	$88 \pm 6,5$	$26,7 \pm 0,21$	3	$84 \pm 1,2$
	10	$27,8 \pm 0,04$	15	$88 \pm 2,9$	$28,2 \pm 1,36$	15	$84 \pm 4,3$
	5	$20,5 \pm 0,13$	15	$260 \pm 7,5$	$20,8 \pm 0,78$	15	260 ± 21
	2,5	$9,6 \pm 0,06$	480	$225 \pm 0,4$	$9,9 \pm 0,38$	480	$225 \pm 2,2$
PCZ	50	$54,4 \pm 0,82$	3	$234 \pm 2,6$	$48,9 \pm 0,69$	3	$257 \pm 2,6$
	40	$53,8 \pm 1,94$	3	$256 \pm 8,2$	$50,5 \pm 2,06$	3	$273 \pm 10,4$
	20	$33,3 \pm 1,02$	15	$275 \pm 2,2$	$43,5 \pm 0,07$	10	$297 \pm 4,5$
	10	$26,3 \pm 0,07$	15	$394 \pm 14,2$	$25,0 \pm 0,39$	10	303 ± 9
	5	$20,7 \pm 0,22$	1440	$482 \pm 4,0$	$14,2 \pm 0,75$	360	$319 \pm 14,3$

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Nossos resultados são consistentes com os achados de Han e Lee (2017) de que, bem abaixo do nível crítico de supersaturação, a supersaturação máxima alcançada torna-se independente da taxa de supersaturação (HAN; LEE, 2017) e pode simplesmente ser limitada pela dose fornecida. Por outro lado, as DSAs carregadas com PCZ tiveram seu melhor desempenho na dose mais baixa (5 mg), devido à extensão de supersaturação reduzida que o PCZ demonstrou no nível de dose com SI = 0,1 (*e.g.*, em SI = 0,1, IND-31 foi capaz de atingir ~100% de liberação *versus* ~66% para PCZ-31). Isso consolida a ideia de que, em termos gerais, o PCZ tem relativamente menos capacidade de produzir supersaturação em comparação com uma pequena molécula como a IND.

Com relação a distinção dos diferentes graus de L-HPC, não foram observadas diferenças consideráveis no caso das DSAs carregadas com IND em todas as doses testadas (Figura 16), apesar das diferenças verificadas na captação de água verificada em termos de EWC (discutido anteriormente na Seção 4.2). Isto se deu devido ao fato de que esses valores de EWC foram muito altos para produzir quaisquer diferenças significativas e observáveis no PSC de IND liberada dos sistemas. Em outras palavras, embora haja uma lacuna considerável nos inchaços de LH-31 e LH-32, estes são muito elevados para que haja diferença perceptível na liberação de pequenas moléculas como a IND. Desta forma, admitimos a hipótese de que há um inchaço crítico onde polímeros insolúveis são muito "soltos" para serem diferenciados nos perfis de liberação de alguns fármacos de DSAs.

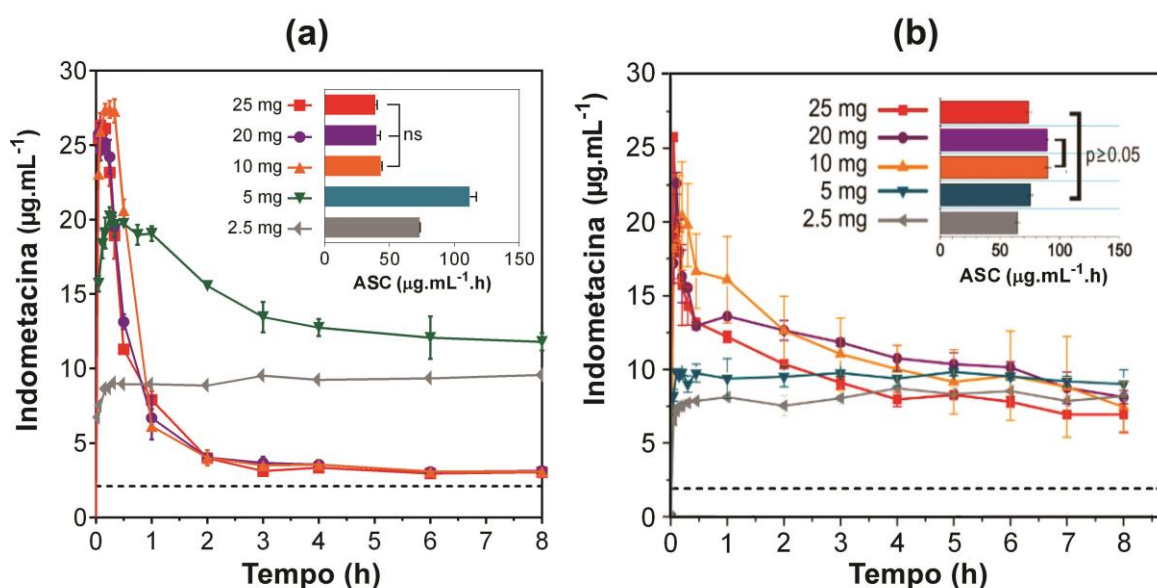
Por outro lado, PCZ-31 e PCZ-32 demonstraram comportamentos distintos no espectro de doses menores (10 e 5 mg de PCZ) (Figura 17), onde a DSA baseada em LH-31 demonstrou maior força de geração de supersaturação quando comparada a de LH-32, o que está de acordo com nossa evidência de EWC desses polímeros de alto inchaço (LH-31>LH-32). Em especial, no caso da dose de 5 mg, PCZ-32 teve 33,8% menos ASC do que o PCZ-31 devido à menor extensão de supersaturação, que se estabilizou dentro da zona metastável antes de atingir valores mais elevados como o PCZ-31 foi capaz de alcançar. O fato de que uma diferença tão discreta no EWC de polímeros insolúveis foi capaz de produzir comportamento distinto no PSC de um fármaco específico, em dose específica, reforça a ideia de que uma triagem completa sobre o comportamento de dissolução de sistemas supersaturados deve ser conduzida antes de tomar qualquer produto polimérico ou nível de dose como consideração para a formulação de uma DSA.

Schver *et al.* (2020) forneceram dados sobre o PSC de IND liberada de PVA totalmente hidrolisado (SCHVER; NADVORNY; LEE, 2020), com um EWC relatado de 54,6%, utilizando a mesma condição de dissolução que a nossa (incluindo doses, meio e volumes de dissolução, velocidade das pás, teor de fármaco e tamanho de partículas das DSAs), e uma comparação direta dos PSCs desse estudo foi realizada com os de IND-31 (Figura 18) (nota: escalas e cores foram ajustadas para corresponder os resultados). Considerando que o LH-31 tem um EWC muito maior (81,7% em meio de dissolução), IND-31 atingiu um nível de liberação imediata onde quase uma liberação total do fármaco foi possível devido ao estouro inicial na concentração. Como resultado, a dose de 5 mg de IND-31 alcançou uma ASC maior do que a IND liberada da DSA baseada em PVA (que atingiu 49%, *versus* ~100% de liberação de IND-31). A mesma tendência foi observada na dose de 2,5 mg, onde observou-se uma liberação incompleta de IND das DSAs com base em PVA (87,1%, *versus* ~95% de liberação de IND-31). Nota-se que, embora o PVA também seja um polímero de inchaço elevado com um EWC de 54,6%, este não demonstrou força suficiente para fornecer uma liberação quase total do fármaco em qualquer situação de dose.

Entretanto, no caso de DSAs baseadas em L-HPC, as doses mais elevadas de 25, 20 e 10 mg de IND foram capazes de desencadear uma recristalização mais rápida, caracterizada por uma queda mais acentuada na concentração de IND; enquanto no caso das DSAs baseadas em PVA, essas doses produziram uma supersaturação mais sustentada ao longo do tempo. Embora o efeito da extensão do inchaço no PSC tenha sido previamente explorado no estudo de Schver *et al.* (2020), a diferença aqui é que, quando se trata de um inchaço extremamente alto (*e.g.*,

>80%), uma liberação quase total do fármaco é plausível devido à rede polimérica mais frouxa após a hidratação.

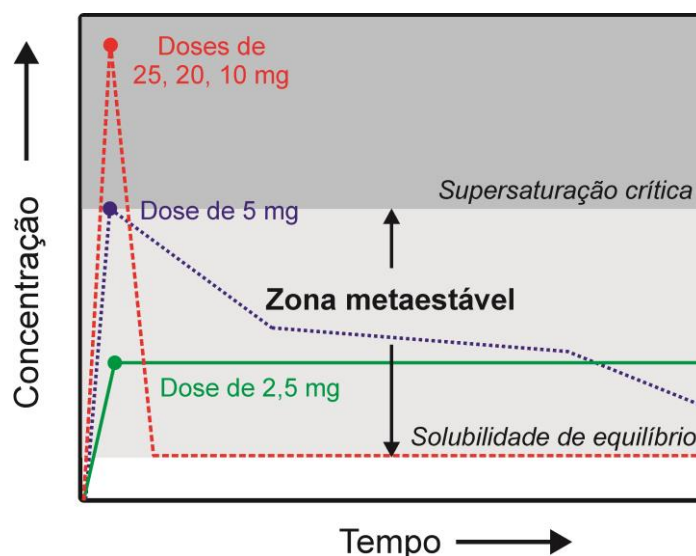
Figura 18 – Perfis de solubilidade cinética de indometacina liberada de (a) L-HPC (LH-3, EWC = 81,7%), obtidos neste estudo, (b) PVA (EWC = 54,6%), obtido por Schver *et al.* (2020). As doses e as condições de dissolução foram as mesmas (para mais detalhes, favor consultar a Seção 3.9). A linha tracejada representa a solubilidade de equilíbrio de γ -IND no meio de dissolução ($\sim 2 \mu\text{g.mL}^{-1}$). ns: não significante ($p > 0,05$). As barras de erro representam o desvio padrão ($n=3$).



Fonte: Adaptado de Schver *et al.* (2020).

A Figura 19 apresenta um esquema conceitual dos PSCs obtidos neste estudo, da liberação de IND a partir de DSAs baseadas em L-HPC, com diferentes doses. A zona metastável, aqui, representa a área onde a nucleação e a recristalização são propensas a ocorrer. Acima de um nível crítico de supersaturação, a nucleação se torna um processo espontâneo, e a recristalização é muito rápida, caracterizada pela consequente queda na concentração de IND depois de atingir cerca de $\sim 100\%$ de liberação. À medida que se fica abaixo do nível crítico de supersaturação, a taxa de recristalização fica mais lenta, e a duração da supersaturação sustentada fica maior, com uma fase de de-supersaturação mais larga (representada pelo PSC da dose de 5 mg, Figura 17). Tendo em vista que o nível de dose caiu para 2,5 mg, a duração da supersaturação sustentada foi alongada para além do tempo de observação – ou seja, parece ser uma verdadeira supersaturação sustentada, embora este não seja o caso, uma vez que a nucleação e o crescimento dos cristais são processos termodinâmicos contínuos (MULLIN, 2001).

Figura 19 – Esquema conceitual dos perfis de solubilidade cinética de indometacina liberada a partir de dispersões sólidas amorfas baseadas em polímeros de L-HPC de alto inchaço, nas condições fornecidas pelo estudo (ver Seção 3.9 para mais detalhes).

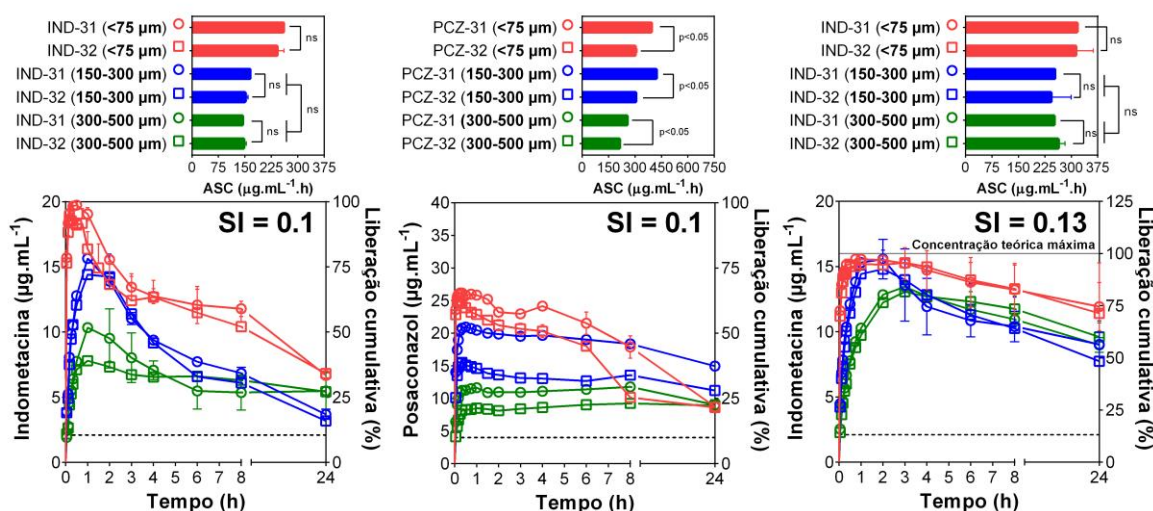


Fonte: O autor (2022).

4.3.2 Efeito do tamanho de partículas nos perfis de solubilidade cinética

Para investigar os PSCs de diferentes frações de tamanho de partículas das DSAs, escolhemos as doses de IND e PCZ de 5 e 10 mg ($SI = 0,1$), respectivamente, admitindo que estas representaram as condições nas quais as supersaturações não foram demasiadamente elevadas, de forma a não suprimir outros fatores importantes associados à evolução da solubilidade cinética (*i.e.*, abaixo da supersaturação crítica) (Figura 20). Aqui, os perfis do menor tamanho de partículas ($<75 \mu\text{m}$) são os mesmos anteriormente relatados nas Figuras 16 e 17, acrescidos das dissoluções com os tamanhos 150-300 e 300-500 μm . Além disso, também testamos uma dose de IND ligeiramente menor (4 mg, $SI = 0,13$) para discutir a redução do efeito do tamanho das partículas à medida que a dose avança para níveis mais baixos. A descrição completa dos parâmetros de dissolução pode ser encontrada na Tabela 4.

Figura 20 – Perfis de solubilidade cinética de indometacina e posaconazol liberados de dispersões sólidas amorfas baseadas em L-HPC LH-31 (IND/PCZ-31) e LH-32 (IND/PCZ-32). A linha tracejada representa as solubilidades de equilíbrio de cada droga (2,1 e 4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para IND e PCZ, respectivamente). As barras de erro representam os valores de desvio padrão (n=3).



Fonte: O autor (2022).

Tabela 6 – Parâmetros de dissolução correspondentes de $C_{\max}$, $t_{\max}$ e ASC $\pm$ desvio padrão (n=3) obtidos dos perfis de solubilidade cinética representados na Figuras 20.

Fármaco	Tam. partículas (μm)	LH-31			LH-32		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	$t_{\max}$ (min)	ASC ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	$t_{\max}$ (min)	ASC ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$)
IND (5 mg) SI = 0,1*	<75	20,5 $\pm$ 0,13	15	260 $\pm$ 7,5	20,8 $\pm$ 0,78	15	260 $\pm$ 21
	150-300	15,7 $\pm$ 0,02	60	165 $\pm$ 1	15,1 $\pm$ 0,61	60	133 $\pm$ 8
	300-500	10,7 $\pm$ 0,62	120	143 $\pm$ 21	7,8 $\pm$ 0,22	120	147 $\pm$ 7
PCZ (10 mg) SI = 0.1*	<75	26,3 $\pm$ 0,07	15	394 $\pm$ 14	25,0 $\pm$ 0,39	10	303 $\pm$ 9
	150-300	21,0 $\pm$ 0,08	30	421 $\pm$ 5	15,5 $\pm$ 0,25	20	305 $\pm$ 2
	300-500	9,2 $\pm$ 0,16	480	214 $\pm$ 2	11,8 $\pm$ 0,16	480	255 $\pm$ 8
IND (4 mg) SI = 0.13*	<75	15,9 $\pm$ 0,28	3 h	320 $\pm$ 40	15,5 $\pm$ 0,12	3 h	316 $\pm$ 50
	150-300	14,9 $\pm$ 0,87	2 h	236 $\pm$ 26	14,3 $\pm$ 0,85	2 h	226 $\pm$ 53
	300-500	12,5 $\pm$ 0,22	3 h	234 $\pm$ 9	12,2 $\pm$ 0,06	3 h	245 $\pm$ 18

*Os valores de sink index foram calculados considerando a C_s experimentalmente determinada dos fármacos em 250 mL de meio de dissolução (2,1 e 4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente), de acordo com a Eq. 28.

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Com relação à diferenciação entre cada grau L-HPC, observou-se que os diferentes tamanhos de partículas seguiram a mesma tendência do estudo de doses, onde as DSAs carregadas com IND não apresentaram qualquer diferença considerável entre LH-31 e LH-32,

e PCZ-31 demonstrou ASC maior que PCZ-32. No caso do PCZ-31, a fração de 150-300 μm obteve melhor desempenho em termos de ASC quando comparada com a contrapartida de < 75 μm . Este não foi o caso observado para DSAs carregadas com IND, e indica que o rendimento de supersaturação fornecido pela fração <75 μm de IND-31/32 compensou a recristalização subsequente – especialmente se o intervalo de tempo observado for reduzido. Ao contrário da fração <75 μm de IND-31, os tamanhos maiores de 150-300 e 300-500 μm não atingiram quase 100% de liberação antes da recristalização de IND desencadear. Isso ocorre porque as partículas menores da fração <75 μm forneceram mais área superficial e menor distância de difusão à superfície das partículas para liberação do fármaco ocorrer, suficientes para atingir perto de 100% de liberação antes do início da recristalização. Nestes cenários, embora o L-HPC tenha um grau de inchaço elevado, a área total da superfície das partículas de 150-300 e 300-500 μm não foram suficientes e a distância de difusão do fármaco para a superfície das partículas foi muito grande para alcançar uma liberação quase total antes do início da recristalização.

A diferença no PSC entre cada fração de tamanho de partículas foi reduzida uma vez que o nível de dose foi reduzido para 4 mg (SI = 0,13) (*i.e.*, a importância do tamanho das partículas diminuiu à medida que a dose foi relativamente menor), como evidenciado na Figura 20 nos PSCs de IND com SI = 0,1 e 0,13. Na verdade, é provável que haja uma dose/SI onde o efeito do tamanho das partículas estaria reduzido a um ponto onde uma diferença mínima seria observada. A dose de IND com SI = 0,13 também forneceu ASCs maiores dentro do intervalo de tempo de teste para todas as frações de tamanho de partícula quando comparadas à dose com SI = 0,1, que é uma consequência de seu menor grau máximo de supersaturação e da supersaturação mais sustentada gerada a partir da dose de IND menor. Isso segue a tendência anteriormente apresentada na Figura 19, onde a dose de 4 mg poderia estar localizada entre a interface de supersaturação crítica (perto do C_{max} de 5 mg, 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) e a dose mais baixa testada de 2,5 mg.

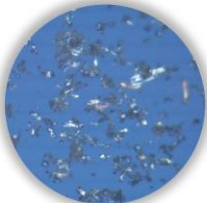
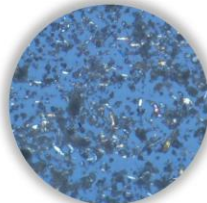
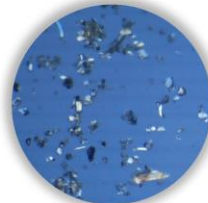
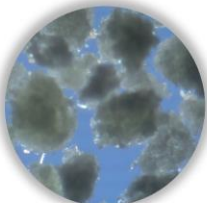
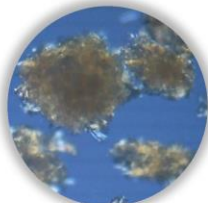
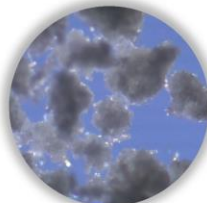
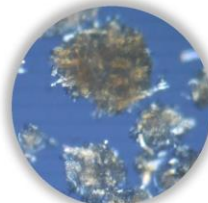
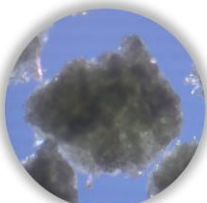
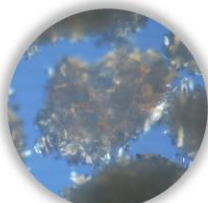
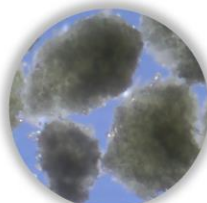
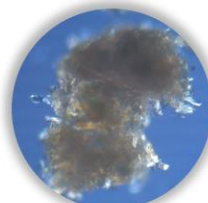
A interação entre dose e tamanho de partículas de ASD foi investigada por Schver e Lee (2018), utilizando um hidrogel insolúvel de PHEMA (EWC $\approx$ 40%), revelando que a dose e o tamanho das partículas da DSA têm um grau de intercambialidade que pode ser ajustado para alcançar melhores PSC em termos de taxas de supersaturação e ASC (SCHVER; LEE, 2018). Por exemplo, combinar partículas pequenas + dose baixa ou partículas grandes + dose alta pode alcançar resultados semelhantes. No nosso caso, uma vez que o grau de inchaço de L-HPC é consideravelmente maior, a taxa de recristalização não pareceu reduzir proporcionalmente ao aumento do tamanho das partículas, o que provavelmente está associado à recristalização acontecendo dentro da matriz polimérica. Portanto, embora seja possível observar claramente

uma redução no grau de geração de supersaturação à medida que o tamanho das partículas das DSAs foi aumentando, isso não foi seguido por supersaturação mais sustentada, considerando a área de superfície reduzida para o fármaco se difundir e dissolver.

Quanto à integridade das partículas e ao inchaço durante a dissolução, é importante notar que, embora esses polímeros sejam comumente usados como excipientes desintegrantes devido ao seu alto inchaço em meio aquoso, esta propriedade só ocorre quando o L-HPC é usado em formas farmacêuticas sólidas na combinação com outros ingredientes, onde sua ação de inchaço desencadeia uma rápida desintegração da forma, em decorrência de uma combinação de fenômenos de desintegração (*e.g.*, hidratação, dissipação de forças de compressão, erosão por dissolução de outros excipientes (CARAMELLA et al., 1988, 1989; DESAI; LIEW; HENG, 2016)). Todavia, quando L-HPC foi usado como carreador de DSAs nesse estudo, suas partículas mantiveram a organização obtida na preparação do sistema, mesmo após 24h de agitação durante a dissolução (Figura 21). Neste caso, os grânulos de DSA se comportaram como se fossem partículas individuais verdadeiras na dissolução, onde a taxa de liberação do fármaco seguiu a tendência de menor > maior tamanho de partículas. Através da medida dos tamanhos médios de partículas (TMP) por MLP antes e depois da hidratação de DSAs carregados pelo IND, nós observamos que as partículas de L-HPC aumentaram de tamanho devido à ação de inchaço, nunca se desintegrando ao tamanho original do polímero (CARAMELLA et al., 1988).

Os processos de sorção, secagem e moagem realizados durante as etapas de preparação das DSAs pode ter influenciado a organização das partículas de celulose através de interações fracas, semelhante à aglomeração durante procedimentos de granulação úmida industrial – na verdade, a técnica de preparação das DSAs utilizada aqui é bastante semelhante a uma granulação por via úmida.

Figura 21 – Fotografias de microscopia de luz polarizada de dispersões sólidas amorfas de L-HPC (LH-31 e LH-32) e indometacina, secas e após hidratação durante a dissolução. Os valores de tamanho médio de partículas (TMP) foram obtidos a partir de 20 medições com uma escala de vidro micrométrica de referência.

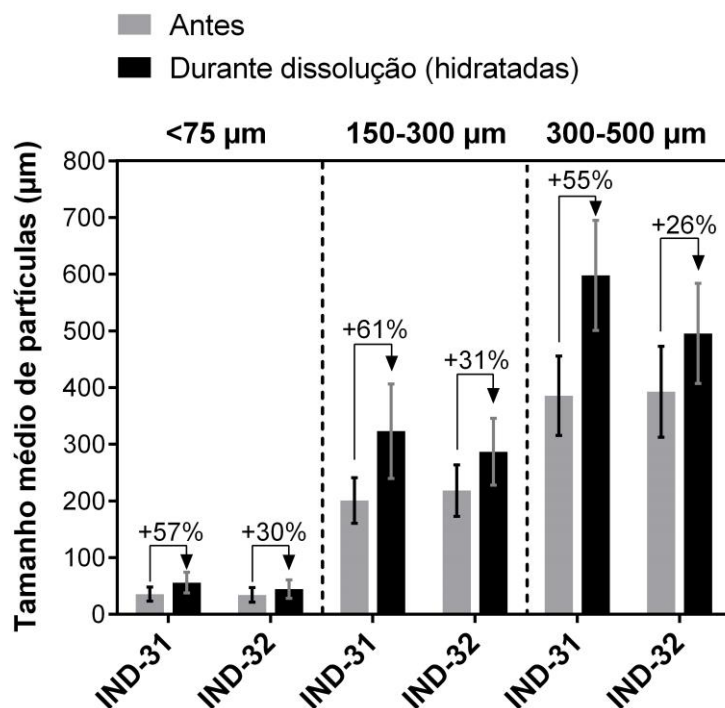
	IND-31		IND-32	
	Antes	Durante dissolução (hidratadas)	Antes	Durante dissolução (hidratadas)
<75 μm				
TMP $\pm$ DP	35,61 $\pm$ 12,38	55,99 $\pm$ 18,31	34,27 $\pm$ 12,79	44,68 $\pm$ 16,26
150-300 μm				
TMP $\pm$ DP	200,71 $\pm$ 40,33	323,15 $\pm$ 83,36	218,33 $\pm$ 45,34	286,81 $\pm$ 59,03
300-500 μm				
TMP $\pm$ DP	385,56 $\pm$ 70,08	597,86 $\pm$ 97,24	392,57 $\pm$ 80,11	495,39 $\pm$ 88,35

Fonte: O autor (2022).

A Figura 22 representa os valores de TMP dispostos em um gráfico, e chama a atenção para o aumento percentual de tamanho promovido pelo inchaço após a hidratação de partículas das DSAs carregadas com IND. De fato, o TMP de IND-31, em todas as frações de tamanho de partículas, sempre esteve um passo à frente em extensão de inchaço quando comparado à IND-32, com quase o dobro de aumento de tamanho relativo. Isso está de acordo com os resultados de EWC que mostraram que LH-31 pode absorver $\sim 40\%$ mais água do que o LH-32. No entanto, embora seus EWCs sejam significativamente diferentes, acompanhado de seus aumentos relativos no TMP após a hidratação, isto não resultou em diferenças apreciáveis em nossos testes de dissolução de DSAs carregadas com IND e LH-31 ou LH-32 (*i.e.*, o comportamento de liberação dos dois polímeros foi igual neste caso). Isso reforça a hipótese de que, acima de um certo nível inchaço, o PSC resultante obtido a partir da dissolução de

polímeros insolúveis pode ser indistinguível para uma pequena molécula como a IND, em uma variedade de doses e tamanhos de partículas, em oposição a um fármaco maior como o PCZ.

Figura 22 – Tamanho médio de partículas (TMP) de dispersões sólidas amorfas de L-HPC (LH-31 e LH-32) e indometacina, secas e após hidratação durante a dissolução.



Fonte: O autor (2022).

4.4 PERFIL DE RECRISTALIZAÇÃO DE INDOMETACINA LIBERADA DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS DE L-HPC

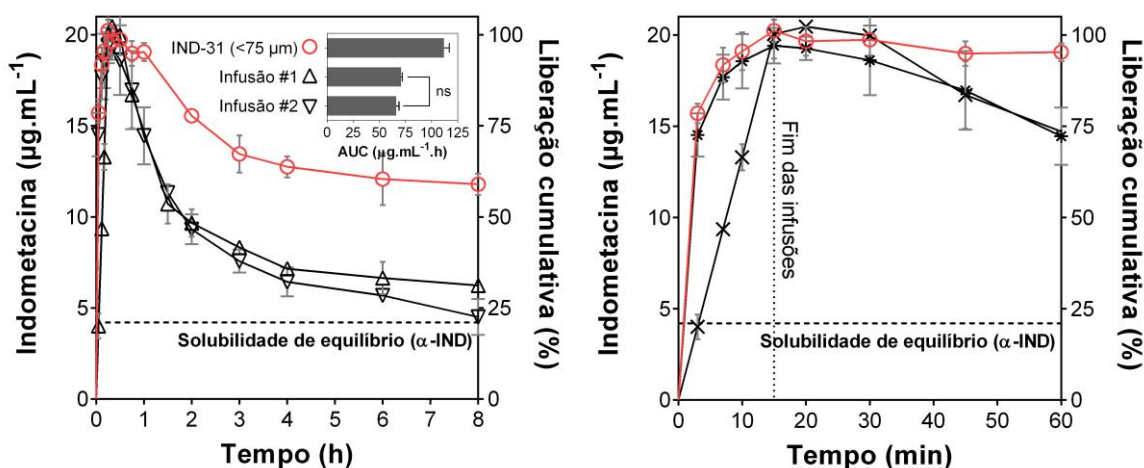
Para investigar o perfil de recristalização de IND liberada de DSAs baseadas em L-HPC, selecionamos a IND-31 (<75 µm) como estudo de caso, na dose de 5 mg, com SI = 0,1 (ver Figura 16), e realizamos experimentos de infusão de IND de forma a alcançar o mesmo C_{max} e t_{max} da dissolução ($\sim 20 \mu\text{g.mL}^{-1}$, em $t = 15 \text{ min}$), permitindo uma comparação direta. O experimento de infusão foi desenhado de forma a comparar a taxa de precipitação de IND liberada de IND-31 e a de IND livre em meio de dissolução (*i.e.*, para refletir como seria a liberação de IND amorfa pura). A indometacina foi selecionada como modelo considerando que há muitos relatos na literatura científica sobre seu PSC de sistemas amorfs (HAN; LEE, 2017; HAN; MA; LEE, 2019; MATSUMOTO; ZOGRIFI, 1999; PATEL; ANDERSON, 2013; SCHVER; LEE, 2018; SCHVER; NADVORNY; LEE, 2020; SUN; JU; LEE, 2012; SUN;

LEE, 2013, 2015a, 2015b), além de suas constantes físico-químicas bem definidas (ver Tabela 4), o que possibilita a modelagem de seu perfil de recristalização. A dose de 5 mg foi selecionada por ter representado a condição em que a supersaturação foi suficiente para desencadear uma recristalização em tempo hábil, mas sem ultrapassar uma zona metastável onde o processo se torna demasiadamente espontâneo.

A Figura 23 traz o PSC das duas rotinas de infusões que foram experimentadas, assim como o PSC de IND-31 como referência. Na infusão 1, utilizamos uma taxa de geração de supersaturação R^* constante entre 0–15 min, de forma linear, para testar se o comportamento subsequente de IND estava meramente relacionado a extensão da supersaturação em $t_{\max}$. Como resultado, a evolução da solubilidade cinética de IND infundida resultou em um perfil de de-supersaturação acentuado a partir de 15 min – *i.e.*, após o fim da infusão – quando comparado ao perfil de supersaturação sustentado de IND-31.

Já a infusão 2 foi planejada para reconstruir de forma mais fidedigna os passos da fase de liberação inicial de IND em IND-31 até 15 min, onde $C_{\max}$ foi equivalente a ~100% de liberação, utilizando quatro etapas com R^* constantes, na tentativa de mimetizar o comportamento da DSA de L-HPC. Como se pode ver, esta infusão também resultou em uma fase de de-supersaturação rápida, muito semelhante à infusão linear 1.

Figura 23 – Perfis de solubilidade cinética de indometacina obtidos a partir dos experimentos de infusão descritos na Seção 3.10. O perfil de solubilidade cinética de indometacina liberada de IND-31 foi inserido para comparação (em vermelho). As barras de erro representam os valores de desvio padrão (n=3).



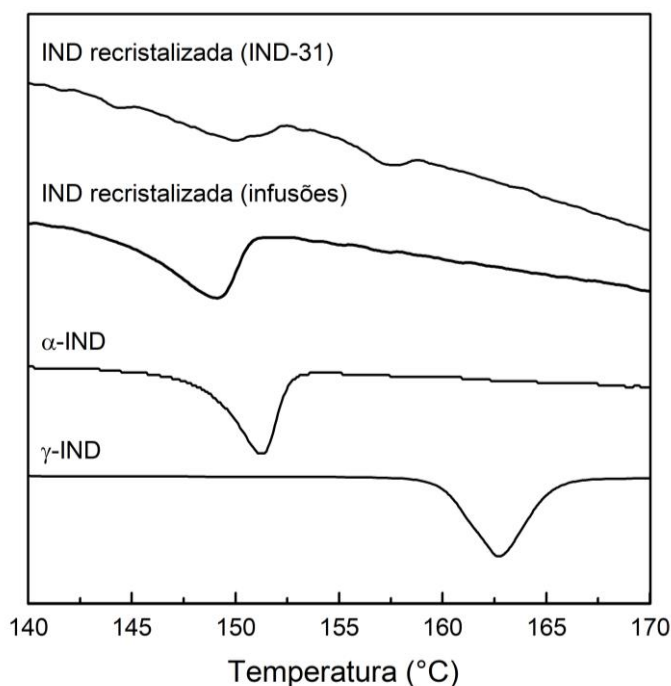
Fonte: O autor (2022).

Para testar a hipótese de o polímero suspenso ter influência sobre a fase de de-supersaturação de IND, um teste de infusão de IND nas mesmas condições da infusão 1 foi

realizado com cerca de 45 mg de L-HPC (LH-31) suspensos no meio de dissolução, de forma a refletir a mesma quantidade de polímero encontrado no ensaio de IND-31 (dose de 5 mg, <75 μm). Como resultado, nenhuma diferença apreciável foi observada entre as infusões de IND com ou sem polímero suspenso em meio de dissolução (dados não reportados).

Estudos anteriores demonstraram que IND pode se recrystalizar, inicialmente, no polimorfo α – que possui uma C_s ligeiramente maior que a forma mais estável γ (HAN; LEE, 2017; SUN; LEE, 2013), o que poderia explicar a diferença nos PSCs observados. No entanto, experimentos de DSC com os pós recrystalizados após a dissolução de IND-31 e infusões de IND demonstram que o polimorfo predominantemente formado após as infusões de IND deste estudo foi a forma α , que possui C_s estimada em $4,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$ no meio de dissolução utilizado, o dobro da γ -IND (com $C_s = 2,1 \mu\text{g.mL}^{-1}$), ao passo que a IND recrystalizada após liberação de IND-31 foi uma mistura complexa entre as duas formas polimórficas (Figura 24). Nesse caso, seria esperado que o perfil de de-supersaturação de IND-31 fosse ainda mais rápido que IND livre, dado que IND-31 estaria em um índice de supersaturação virtualmente mais elevado (*i.e.*, o SI seria ainda menor que IND infundida).

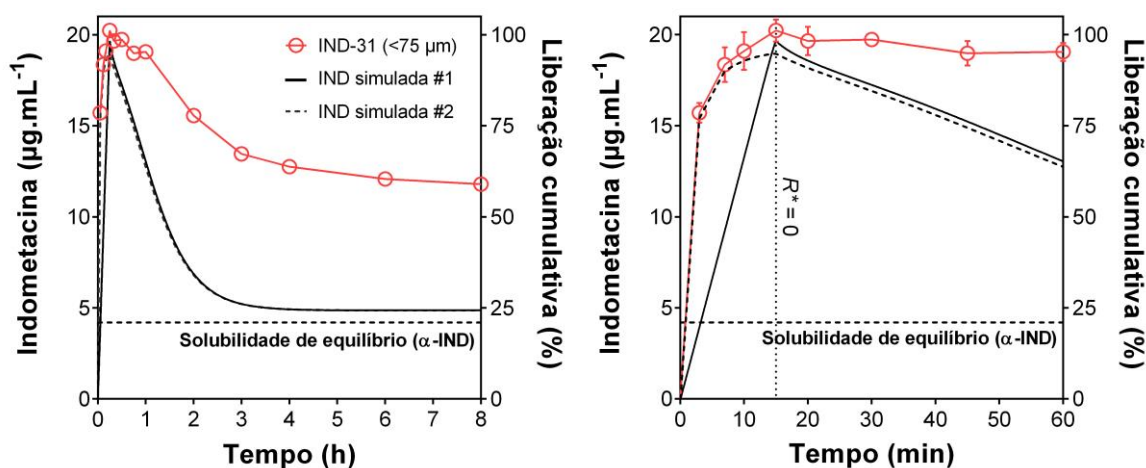
Figura 24 – Análises de calorimetria diferencial exploratória de indometacina recrystalizada após liberação de IND-31 (dose de 5 mg), das infusões realizadas e dos polimorfos α e γ .



Fonte: O autor (2022).

Nossos dados de perfil de recristalização comparativo de IND-31 com as infusões de IND foram acompanhados dos resultados da modelagem com uma taxa de geração de supersaturação constante R^* (Figura 25). É importante notar que, neste modelo, o R^* foi utilizado de forma a refletir a entrada inicial de fármaco (entre 0–15 min) das infusões de IND com taxas de infusão constantes, sendo $R^* = s/\text{intervalo de tempo}$. Como resultado, pode-se observar que o PSC de IND liberada de IND-31 não obedece aos modelos de geração de supersaturação propostos, uma vez que as fases de de-supersaturação são significativamente diferentes.

Figura 25 – Perfis de solubilidade cinética simulados de indometacina obtidos a partir da solução numérica simultânea das Eqs. 13a-e com as expressões escalares das Eqs. 14-16, considerando as constantes da indometacina nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais da Eq. 30. O perfil de solubilidade cinética de indometacina liberada de IND-31 foi inserido para comparação (em vermelho). As barras de erro representam os valores de desvio padrão ($n=3$).

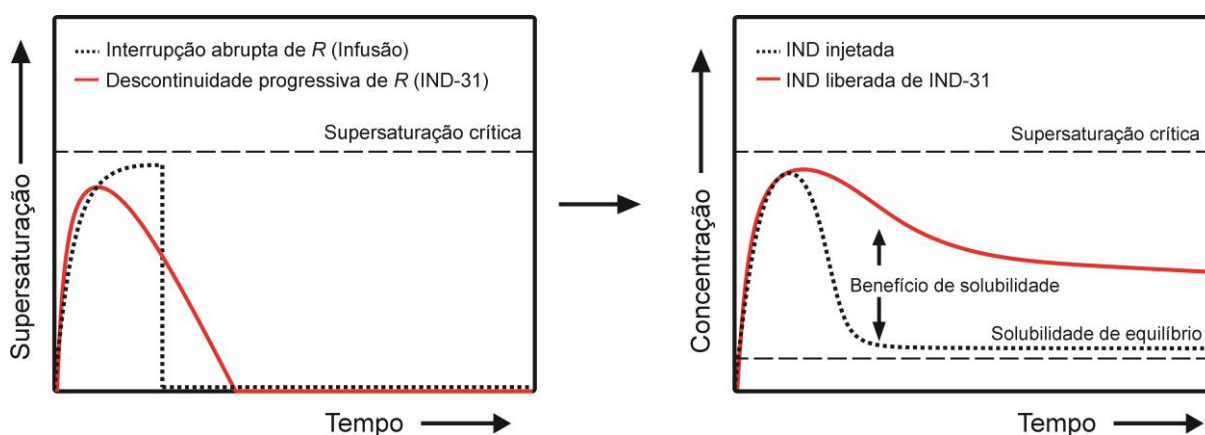


Fonte: O autor (2022).

Em resumo, nossos experimentos com IND-31 (<75 μm) na dose de 5 mg revelaram um perfil de supersaturação sustentado, quando comparado à liberação de IND livre infundida na mesma condição de dose e $C_{\text{max}}/t_{\text{max}}$. Resultados semelhantes com um hidrogel insolúvel de PHEMA reticulado foram relatados anteriormente, onde a supersaturação sustentada de IND foi associada a um mecanismo de *feedback* controlado por difusão (SUN; LEE, 2015a) da liberação da matriz polimérica insolúvel. Nesse mecanismo de liberação, há um controle da taxa de difusão do fármaco que sai do polímero para o meio de dissolução externo, a partir da supersaturação, prevenindo que haja um surto demasiado de concentração que ultrapasse o limiar crítico que desencadeia a recristalização espontânea.

Nesse sentido, embora L-HPC seja um polímero insolúvel de inchaço elevado que provoca liberação quase imediata, o mecanismo de liberação do fármaco da matriz insolúvel é predominantemente a difusão – ao contrário de contrapartidas solúveis onde a liberação depende da dissolução do carreador. Portanto, mesmo a rápida liberação de IND em IND-31 é seguida de uma provável descontinuidade progressiva da taxa de geração de supersaturação, seguindo uma cinética de primeira ordem que obedece à segunda Lei de Fick. É importante notar que o experimento de infusão 2, apesar de reconstruir grosseiramente os passos de IND-31 até 15 min (equivalente a $C_{\max}$, ~100% liberação cumulativa), não representou uma verdadeira entrada não-linear de primeira ordem do fármaco como em IND-31, devido a limitação de programação da bomba de infusão para este tipo de rotina. Ao invés disso, a infusão 2 foi uma soma de etapas lineares de geração de supersaturação que culminou em uma descontinuidade abrupta da geração de supersaturação em $t = 15$ min (Figura 26). Sendo assim, é notável que uma liberação mediada por difusão, ainda que rápida e com caráter imediato, possa produzir um ganho tão significativo de solubilidade cinética e ASC, quando comparado a um processo de liberação onde a descontinuidade da supersaturação acontece de forma abrupta, semelhante ao que poderia acontecer com polímeros solúveis de baixo peso molecular.

Figura 26 – Esquema conceitual dos perfis geração de supersaturação (esquerda) de solubilidade cinética (direita) de indometacina injetada em meio de dissolução e liberada a partir de dispersões sólidas amorfas de L-HPC.



Fonte: O autor (2022).

5 CONCLUSÕES

Neste trabalho, foram relatados os achados iniciais em direção à compreensão do funcionamento de DSAs baseadas em polímeros de alto inchaço, em um desenho experimental com dois graus de L-HPC e dois fármacos pouco solúveis e uma sequência de dissoluções em condições supersaturadas. O efeito da dose das DSAs carregadas com um teor fixo de ~10% de IND ou PCZ sobre a evolução da supersaturação foi explorado. Os perfis de liberação foram profundamente influenciados pelo estouro inicial na concentração de fármaco em meio de dissolução, devido ao alto grau de inchaço de L-HPC, e quase 100% de liberação foi alcançada usando doses menores de IND. Em nossas condições de dissolução com SI = 0,1, a dose de 5 mg de IND resultou na maior ASC devido a uma compensação das taxas de supersaturação e recristalização, enquanto as DSAs de PCZ demonstraram maior ASC com SI = 0,2, na menor dose. O comportamento de supersaturação dentro da zona metastável – que vai desde a solubilidade cristalina até a supersaturação crítica – foi consistente com as taxas e extensões das supersaturações observadas nos PSCs. Estes resultados confirmam nossa primeira hipótese de que DSAs de L-HPC podem produzir um perfil inicial de liberação semelhante ao que seria esperado de um carreador hidrossolúvel de liberação imediata, com quase 100% de liberação, apesar de seus mecanismos de liberação distintos.

Em níveis de supersaturação mais baixos, DSAs carregadas com PCZ (SI = 0,1 e 0,2) apresentaram sensibilidade suficiente para produzir PSCs distintos entre os polímeros carreadores LH-31 ou LH-32, onde a maior substituição da celulose em LH-31 foi acompanhada por maior ASC resultante, quando comparado a LH-32. Em contrapartida, esta diferença não foi observada nos PSCs de IND, embora as DSAs de LH-31 demonstraram quase o dobro do aumento do tamanho das partículas após a hidratação em comparação com as DSAs de LH-32. Esta avaliação confirma nossa segunda hipótese de que diferentes graus de substituição no esqueleto da celulose de L-HPC podem produzir diferentes perfis de solubilidade cinética, em determinadas condições de fármaco/dose, uma vez que isso está associado a diferenças nas extensões de inchaço destes polímeros insolúveis.

Diferentes tamanhos de partículas aglomeradas de DSAs foram capazes de produzir PSCs distintos com base em sua área total de superfície. Além disso, a influência dos tamanhos das partículas foi significativamente menor quando estas foram testadas com uma dose de IND reduzida (4 mg *versus* 5 mg), sugerindo que em uma dose suficientemente baixa, os PSCs de diferentes tamanhos de partículas das DSAs de L-HPC podem ser indistinguíveis. Esta

investigação endereçou nossa terceira hipótese de que diferentes frações de tamanho de partículas das DSAs de L-HPC produziriam PSCs distintos.

Os experimentos adicionais de infusões e modelagem revelaram um perfil de supersaturação sustentado de IND liberada da DSA com L-HPC, quando comparado a recristalização de IND injetada. Uma descontinuidade progressiva da geração de supersaturação, associada a um mecanismo de *feedback* regulado por difusão, é proposta para explicar o perfil de supersaturação sustentada de IND liberada, o que requer investigações aprofundadas utilizando um modelo de difusão matricial baseado na segunda Lei de Fick.

A investigação de polímeros industrialmente conhecidos para novas aplicações é uma tarefa essencial da tecnologia farmacêutica para o desenvolvimento de estratégias aplicáveis. A viabilidade de L-HPC como um carreador promissor para tecnologia de DSAs foi acessada, onde sua alta extensão de inchaço mostrou-se uma alternativa potencial aos polímeros solúveis de liberação imediata.

6 PERSPECTIVAS

O presente trabalho está em processo de preparação para submissão em periódico farmacêutico internacional (*International Journal of Pharmaceutics*, ISSN: 0378-5173) e seus resultados parciais estão atualmente organizados em um manuscrito para submissão (Apêndice B). A outra fração de resultados que compreende os experimentos de infusões e modelagens serão submetidos separadamente, quando as seguintes perspectivas forem cumpridas em sequência a defesa desta tese:

1. Realizar a simulação de modelagem considerando o mecanismo de difusão matricial baseado na segunda Lei de Fick, obtida através da solução numérica simultânea das Eqs. 20, 23, 13a-e, com R^* da Eq. 25, considerando as expressões escalares das Eqs. 14-16 e as constantes adequadas de IND nas Eqs. 18a-e, com condições iniciais e de limite definidas. Isso expandiria o escopo de nossa compreensão de como esses polímeros de alto inchaço funcionam durante a dissolução sob condições supersaturadas, e forneceria evidências importantes sobre o funcionamento do mecanismo de *feedback* controlado por difusão;
2. Realizar comparação dos PSCs de DSAs de L-HPC deste trabalho com os obtidos da liberação de outras matrizes insolúveis e solúveis, para acessar a real vantagem e aplicação tecnológica de polímeros insolúveis de inchaço elevado.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, L. V.; ANSEL, H. C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. [s.l.: s.n.].
- ALOISIO, C.; ANTIMISIARIS, S. G.; LONGHI, M. R. Liposomes containing cyclodextrins or meglumine to solubilize and improve the bioavailability of poorly soluble drugs. **Journal of Molecular Liquids**, v. 229, p. 106–113, 1 mar. 2017.
- ALONZO, D. E. et al. Understanding the behavior of amorphous pharmaceutical systems during dissolution. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 4, p. 608–618, 2010.
- ALVAREZ-LORENZO, C. et al. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for direct compression. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 197, n. 1–2, p. 107–116, 20 mar. 2000.
- AMIDON, G. L. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. **Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 12, n. 3, p. 413–420, mar. 1995.
- AUGUSTIJNS, P.; BREWSTER, M. E. Supersaturating Drug Delivery Systems: Fast is Not Necessarily Good Enough. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 1, p. 7–9, jan. 2012.
- BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 7, p. 2662–2679, 6 jul. 2011.
- BAGHEL, S. et al. An investigation into the crystallization tendency/kinetics of amorphous active pharmaceutical ingredients: A case study with dipyridamole and cinnarizine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 104, p. 59–71, 2016.
- BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527–2544, set. 2016.
- BUTLER, J. M.; DRESSMAN, J. B. The developability classification system: Application of biopharmaceutics concepts to formulation development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 12, p. 4940–4954, 1 dez. 2010.
- C. R. M. SCHVER, G.; LEE, P. I. On the usefulness of sink index in characterizing the degree of *non-sinkness* in dissolution studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 605, p. 120845, 10 ago. 2021.
- CARAMELLA, C. et al. A physical analysis of the phenomenon of tablet disintegration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 44, n. 1–3, p. 177–186, 1988.
- CARAMELLA, C. et al. Experimental evidence of disintegration mechanisms. **Acta Pharmaceutica Technologica**, v. 35, n. 1, p. 30–33, 1989.

CARLI, F. et al. Influence of polymer characteristics on drug loading into crospovidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 33, n. 1–3, p. 115–124, 1 nov. 1986.

CARLI, F.; GARBASSI, F. Characterization of drug loading in crospovidone by x-ray photoelectron spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 74, n. 9, p. 963–967, 1 set. 1985.

CHACRON, M.; L'HEUREUX, I. A new model of periodic precipitation incorporating nucleation, growth and ripening. **Physics Letters A**, v. 263, n. 1–2, p. 70–77, nov. 1999.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 12, p. 1505–1510, 1 dez. 1969.

DE LA TORRE-IGLESIAS, P. M. et al. Enhanced bioavailability and anthelmintic efficacy of mebendazole in redispersible microparticles with low-substituted hydroxypropylcellulose. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 1467–1479, 2014.

DEE, G. T. Patterns produced by precipitation at a moving reaction front. **Physical Review Letters**, v. 57, n. 3, p. 275–278, 1986.

DESAI, P. M.; LIEW, C. V.; HENG, P. W. S. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2545–2555, 1 set. 2016.

FONSECA-BERZAL, C. et al. Novel solid dispersions of benznidazole: Preparation, dissolution profile and biological evaluation as alternative antichagasic drug delivery system. **Experimental Parasitology**, v. 149, p. 84–91, 1 fev. 2015.

FRANK, K. J. et al. The amorphous solid dispersion of the poorly soluble ABT-102 forms nano/microparticulate structures in aqueous medium: Impact on solubility. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 5757–5768, 2012.

FUJII, M. et al. Preparation, characterization, and tableting of a solid dispersion of indomethacin with crospovidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 293, n. 1–2, p. 145–153, 11 abr. 2005.

GISSINGER, D.; STAMM, A. A comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 6, n. 5, p. 511–536, 1980.

GOLDBERG, A. H.; GIBALDI, M.; KANIG, J. L. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures III: Experimental evaluation of griseofulvin—succinic acid solid solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 5, p. 487–492, 1 maio 1966.

GÓMEZ-CARRACEDO, A. et al. Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers DSC, TMDSC®: Oscillatory rheometry study. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 73, n. 2, p. 587–596, 2003.

GURNASINGHANI, M. L.; BHATT, H. R.; LALLA, J. K. Indomethacin delivery from matrix controlled release indomethacin tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 8, n. 3, p. 211–222, 1989.

- GUZMÁN, H. R. et al. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 10, p. 2686–2702, 1 out. 2007.
- HAN, Y. R.; LEE, P. I. Effect of Extent of Supersaturation on the Evolution of Kinetic Solubility Profiles. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 206–220, 3 jan. 2017.
- HAN, Y. R.; MA, Y.; LEE, P. I. Impact of phase separation morphology on release mechanism of amorphous solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 136, p. 104955, 1 ago. 2019.
- HANCOCK, B. C.; PARKS, M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? **Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 4, p. 397–404, abr. 2000.
- HENS, B. et al. Supersaturation and Precipitation of Posaconazole Upon Entry in the Upper Small Intestine in Humans. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2677–2684, 2016.
- HOFFMAN, J. D. Thermodynamic Driving Force in Nucleation and Growth Processes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 29, n. 5, p. 1192–1193, 13 nov. 1958.
- HUANG, Y.; DAI, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18–25, 2014.
- KADAM, S. S. et al. A new view on the metastable zone width during cooling crystallization. **Chemical Engineering Science**, v. 72, p. 10–19, 16 abr. 2012.
- KAWASHIMA, Y. et al. Low-Substituted Hydroxypropylcellulose as a Sustained-Drug Release Matrix Base or Disintegrant Depending on Its Particle Size and Loading in Formulation. **Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 10, n. 3, p. 351–355, 1993.
- KOENIG, F. O. On the thermodynamic relation between surface tension and curvature. **The Journal of Chemical Physics**, v. 18, n. 4, p. 449–459, 22 abr. 1950.
- KORN, C.; BALBACH, S. Compound selection for development - Is salt formation the ultimate answer? Experiences with an extended concept of the “100 mg approach.” **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, n. 1, p. 257–263, 16 jun. 2014.
- LEE, P. I. Kinetics of drug release from hydrogel matrices. **Journal of Controlled Release**, v. 2, n. C, p. 277–288, 1 nov. 1985.
- LEONARDI, D.; BOMBARDIERE, M. E. E.; SALOMON, C. J. J. Effects of benznidazole:cyclodextrin complexes on the drug bioavailability upon oral administration to rats. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 62, p. 543–548, 1 nov. 2013.
- LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 47–60, 2000.
- LEVAN, M. E.; ROSS, J. Measurements and a hypothesis on periodic precipitation processes. **Journal of Physical Chemistry**, v. 91, n. 24, p. 6300–6308, 1987.

- LIMA, Á. A. N. et al. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benzimidazole solubility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 6, p. 2443–2451, 1 jun. 2011.
- LIN, S. -Y. Isolation and Solid-State Characteristics of a New Crystal Form of Indomethacin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, n. 6, p. 572–576, 1 jun. 1992.
- LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 15 jan. 1997.
- LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, n. 1, p. 235–249, 2000.
- LÖBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 3–12, jul. 2000.
- MAJEE, S. B.; DAS, U.; BISWAS, G. R. Mixed order drug release kinetics induced by L-HPC LH-11: A new frontier in improved dissolution behavior of solid dispersion tablets of a BCS class 2 drug. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 5, n. 5, p. 1404–1415, 2014.
- MATSUMOTO, T.; ZOGRAFI, G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization. **Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 11, p. 1722–1728, 1999.
- MENG, F.; MECKEL, J.; ZHANG, F. Investigation of itraconazole ternary amorphous solid dispersions based on povidone and Carbopol. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, p. 413–421, 30 ago. 2017.
- MIRMEHRABI, M.; ROHANI, S.; PERRY, L. Thermodynamic modeling of activity coefficient and prediction of solubility: Part 2. Semipredictive or semiempirical models. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 4, p. 798–809, 1 abr. 2006.
- MOZHZHUKHINA, Natalia; MÉNDEZMÉNDEZ, Lucila P.; LEO, De; CALVO, Ernesto Julio. Infrared Spectroscopy Studies on Stability of Dimethyl Sulfoxide for Application in a Li–Air Battery. **J. Phys. Chem. C**, v. 117, 2013.
- MULLIN, J. W. **Crystallization**. [s.l.] Elsevier, 2001.
- NERNST, W. Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen. **Zeitschrift für Physikalische Chemie**, v. 47U, n. 1, p. 52–55, 1 jan. 1904.
- NOYES, A. A.; WHITNEY, W. R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 19, n. 12, p. 930–934, dez. 1897.
- OJO, A. T.; LEE, P. I. A Mechanistic Model for Predicting the Physical Stability of Amorphous Solid Dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 0, n. 0, 2020a.

OJO, A. T.; LEE, P. I. Applications of Dynamic Mechanical Analysis in the Engineering of Amorphous Solid Dispersions. **Pharmaceutical Fronts**, v. 02, n. 01, p. e55–e63, 2020b.

PALMEIRO-ROLDÁN, R. et al. Development of novel benzimidazole formulations: Physicochemical characterization and *in vivo* evaluation on parasitemia reduction in Chagas disease. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 472, n. 1–2, p. 110–117, 2014.

PATEL, D. D.; ANDERSON, B. D. Maintenance of supersaturation II: Indomethacin crystal growth kinetics versus degree of supersaturation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 5, p. 1544–1553, 1 maio 2013.

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

SABOO, S. et al. Congruent release of drug and polymer: A “sweet spot” in the dissolution of amorphous solid dispersions. **Journal of Controlled Release**, v. 298, n. January, p. 68–82, 2019.

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

SCHVER, G. C. R. M.; LEE, P. I. Combined Effects of Supersaturation Rates and Doses on the Kinetic-Solubility Profiles of Amorphous Solid Dispersions Based on Water-Insoluble Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Hydrogels. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 2017–2026, 7 maio 2018.

SCHVER, G. C. R. M.; NADVORNY, D.; LEE, P. 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**, v. 581, p. 119292, 15 maio 2020.

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

SEKIGUCHI, K.; OBI, N.; UEDA, Y. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II.1-2 Absorption of Fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 12, n. 2, p. 134–144, 25 fev. 1964.

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

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

SIMONELLI, A. P.; MEHTA, S. C.; HIGUCHI, W. I. Dissolution rates of high energy sulfathiazole-povidone coprecipitates II: Characterization of form of drug controlling its dissolution rate via solubility studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 65, n. 3, p. 355–361, 1 mar. 1976.

SOARES-SOBRINHO, J. L. et al. Benznidazole drug delivery by binary and multicomponent inclusion complexes using cyclodextrins and polymers. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, n. 2, p. 323–330, 20 jun. 2012.

ŠTUKELJ, J. et al. Direct Measurement of Amorphous Solubility. **Analytical Chemistry**, v. 91, n. 11, p. 7411–7417, 4 jun. 2019.

SUN, D. et al. *In vitro* testing of drug absorption for drug “developability” assessment: forming an interface between *in vitro* preclinical data and clinical outcome. **Current opinion in drug discovery & development**, v. 7, n. 1, p. 75–85, jan. 2004.

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

SUN, D. D.; LEE, P. I. Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: The effect of rate of supersaturation generation. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 11, p. 4330–4346, 2013.

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

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

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

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

TAKAYAMA, K. et al. Dissolution Behavior of Flufenamic Acid dispersed in Cross-linked Insoluble Polyvinylpyrrolidone: Effect of Water-soluble Polymers added as the Third Component. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 10, p. 3701–3710, 25 out. 1982.

TAKEUCHI, H. et al. Tableting of solid dispersion particles consisting of indomethacin and porous silica particles. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 5, p. 487–491, 2005.

TANAKA, N. et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): *In vivo* evaluation. **Journal of Controlled Release**, v. 112, n. 1, p. 51–56, 2006.

VAN EERDENBRUGH, B. et al. Classification of the crystallization behavior of amorphous active pharmaceutical ingredients in aqueous environments. **Pharmaceutical Research**, v. 31, n. 4, p. 969–982, 23 nov. 2014.

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

WARREN, D. B. et al. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. **Journal of Drug Targeting**, v. 18, n. 10, p. 704–731, 26 dez. 2010.

WILLIAMS, H. D. et al. Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development. **Pharmacological Reviews**, v. 65, n. 1, p. 315–499, 3 jan. 2013.

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

YOSHIOKA, M.; HANCOCK, B. C.; ZOGRIFI, G. Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 83, n. 12, p. 1700–1705, 1 dez. 1994.

ZAHEDI, P.; LEE, P. I. Solid molecular dispersions of poorly water-soluble drugs in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, n. 3, p. 320–328, 1 mar. 2007.

ZOGRIFI, G.; TAM, S. S. Wettability of pharmaceutical solids: Estimates of solid surface polarity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 65, n. 8, p. 1145–1149, 1976.

GLOSSÁRIO

Dissolução *non-sink*

Condição de dissolução na qual a dose de fármaco introduzida no teste produz concentrações acima do equilíbrio cristalino (C_s). A dissolução *non-sink* é especialmente útil para caracterizar sistemas de liberação capazes de gerar supersaturação, e serve para revelar os inerentes processos de supersaturação, recristalização e precipitação em condições supersaturadas de volume limitado do trato gastrointestinal. A dissolução *non-sink* deve ser devidamente caracterizada com um *sink index*, de forma a padronizar o grau de distanciamento das condições *sink* ideais.

***Feedback* controlado por difusão**

Mecanismo de liberação de fármacos a partir de matrizes insolúveis não-porosas, proposto por Sun e Lee (2015). Neste mecanismo, sugere-se que há um controle da taxa de difusão do fármaco que sai do polímero para o meio de dissolução externo, a partir da supersaturação encontrada no meio.

Perfil de solubilidade cinética

Termo utilizado para se referir ao perfil de dissolução de um fármaco obtido a partir de condições *non-sink* supersaturadas. Descreve a evolução temporal da supersaturação e representa a transição de solubilidade cinética ao longo do tempo.

***Sink index* (SI)**

O SI representa o grau de distanciamento das condições *sink* ideais, e está diretamente relacionado a supersaturação máxima teórica que um fármaco pode produzir em uma dissolução. O SI tem a utilidade de caracterizar dissoluções supersaturantes (*non-sink*), uma vez que o grau máximo de supersaturação pode influenciar diretamente os perfis de solubilidade cinética resultantes. O valor de SI é equivalente ao inverso da supersaturação produzida se 100% de liberação do fármaco acontecer. Em outros

termos, $SI = 1/s$, onde $s = C/C_s$, com C equivalente ao $C_{\max}$ teórico.

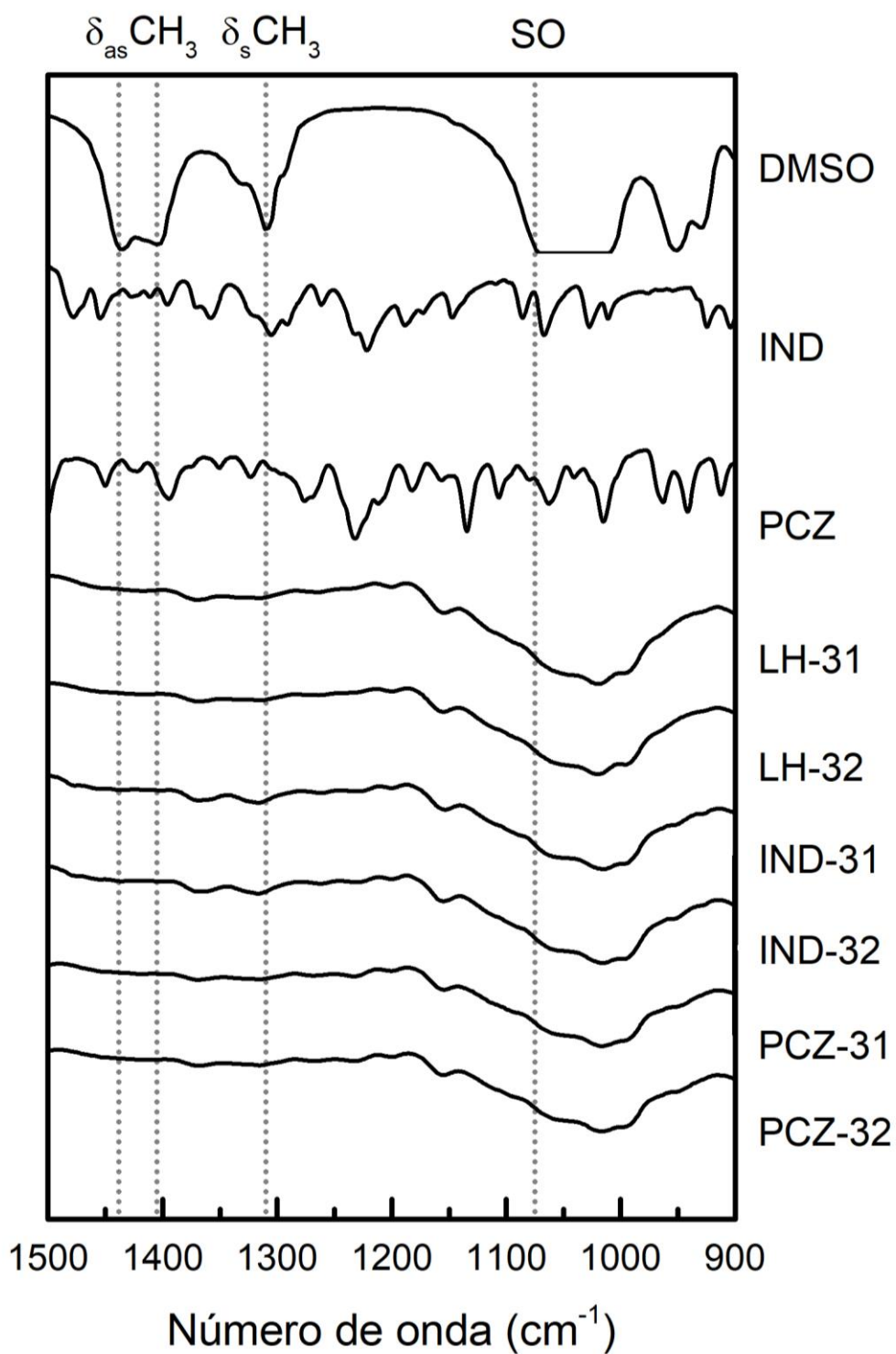
Taxa de geração de supersaturação

Velocidade de geração de supersaturação s por intervalo de tempo t . Representa a relação final de $R = C/C_s/t$.

Teor de água em equilíbrio

Representa a relação percentual entre a massa de água absorvida pelo polímero, após completa sorção em excesso de água, e a massa inicial do polímero.

APÊNDICE A – ANÁLISES DE ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO COM
TRANSFORMADA DE FOURIER



Fonte: O autor (2022).

APÊNDICE B – TRABALHOS PUBLICADOS DURANTE O CURSO DE DOUTORADO, EM ORDEM CRONOLÓGICA

1. DANDA, L. J. DE A. *et al.* 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**, v. 133, p. 79–85, 2019.
2. SILVA, L. C. P. B. B. *et al.* Influence of drying processes on Layered Double Hydroxides as pharmaceutical excipients. **Materials Letters**, v. 255, p. 126553, 2019.
3. TIMÓTEO, T. R. R. *et al.* Layered double hydroxides of CaAl: A promising drug delivery system for increased dissolution rate and thermal stability of praziquantel. **Applied Clay Science**, v. 180, 2019.
4. SANTANA, A. C. S. G. V. *et al.* Simultaneous Quantification of Benznidazole and Posaconazole by HPLC-DAD Using QbD Approach. **Journal of Chromatographic Science**, v. 57, n. 2, p. 156–162, 2019.
5. DE OLIVEIRA, G. H. O. *et al.* Systematic evaluation of the impact of solid-state polymorphism on the bioavailability of thalidomide. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 136, p. 104937, 2019.
6. ROSSITER, P. L. *et al.* A green analytical method for the analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in oral fluids from crack smokers. **Bioanalysis**, v. 12, n. 24, p. 1711–1724, 2020.
7. DA SILVA, D. T. C. *et al.* Enhanced dissolution efficiency of tamoxifen combined with methacrylate copolymers in amorphous solid dispersions. **Crystals**, v. 10, n. 11, p. 1–12, 2020.
8. SILVA, C. C. A. R. *et al.* Optimized microwave-assisted extraction of polyphenols and tannins from *syzygium cumini* (L.) leaves through an experimental design coupled to a desirability approach. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, n. 2, p. 1–13, 2021.
9. BEDOR, D. C. G. *et al.* Characterization, *in vitro* dissolution, and pharmacokinetics of different batches of efavirenz raw materials. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 47, n. 5, p. 725–734, 2021.
10. AGUILERA, C. S. B. *et al.* Dissolution performance of acyclovir released from layered double hydroxide clays prepared via spray-drying and lyophilization techniques. **Materials Letters**, v. 311, n. September 2021, p. 3–6, 2022.

APÊNDICE C – MANUSCRITO SUBMETIDO AO *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS*, COM RESULTADOS PARCIAIS DESTA TESE

**INSOLUBLE HIGH-SWELLING HYDROGELS OF L-HPC FOR IMMEDIATE
RELEASE OF POORLY SOLUBLE DRUGS IN AMORPHOUS SOLID
DISPERSIONS**

Lucas José de Alencar Danda^{a*}, Giovanna Christinne Rocha de Medeiros Schver^b, José Lamartine Soares Sobrinho^a, Ping I. Lee^b, Monica Felts de La Roca Soares^a

^a Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, 50740-520, Brazil

^b Department of Pharmaceutical Sciences, Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, 144 College Street, Toronto, Ontario M5S 3M2, Canada

*Corresponding author: lucas.danda@ufpe.br, Av. Prof. Artur de Sá, Cidade Universitária, 50740-520, Recife-PE, Brazil.

ABSTRACT

The purpose of this study was to summarize our initial efforts to explore the potential of water-insoluble low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC), a commercially available high-swelling hydrogel polymer, as a carrier for ASDs loaded with indomethacin (IND) or posaconazole (PCZ) as model drugs. The LH-31 and LH-32 grades were selected based on different degrees of hydroxypropoxy substitution (8 and 11%, respectively) for varied swelling extents. ASDs loaded with ~10% drug were obtained by the swelling/sorption process and were characterized by differential scanning calorimetry and powder x-ray diffraction. The equilibrium water content of L-HPC and ASDs was determined through a loss-on-drying process using distilled water and dissolution medium. Non-sink dissolutions were carried out with several drug-equivalent doses (25, 20, 10, 5 and 2.5 mg of IND or 50, 40, 20, 10 or 5 mg PCZ) at a fixed particle size ($<75\ \mu\text{m}$). Two additional ASD particle sizes (150-300, 300-500 μm) were tested with 5 and 4 mg IND or 10 mg PCZ-equivalent doses. L-HPC demonstrated a high swelling extent in water, with $84.3 \pm 0.42\%$ and $79.5 \pm 0.39\%$ equilibrium water content, which translates to 5.47 ± 0.14 and 3.93 ± 0.05 g-water/g-polymer for LH-31 and LH-32, respectively. Kinetic solubility profiles were deeply influenced by the initial burst in drug concentration, and near 100% drug release was achieved by IND-loaded ASDs with lower doses. No appreciable difference was observed between higher IND doses, whereas PCZ-loaded ASDs were able to differentially respond to high doses in terms of AUC. At lower supersaturation levels ($\text{SI} = 0.1$ and 0.2), PCZ-loaded ASDs showed enough sensibility to produce distinct KSP based on LH-31 and LH-32, where the higher DOS was followed by a higher AUC ($\text{LH-31} > \text{LH-32}$). In contrast, no appreciable difference in KSP was observed between the two L-HPC grades in the case of IND-loaded ASDs. The feasibility of L-HPC as a promising carrier for ASD has been accessed, where its high swelling extent was shown to be a potential alternative to water-soluble polymers in immediate-release ASDs.

Keywords: hydroxypropyl cellulose, hydrogel, supersaturation, kinetic solubility profile, non-sink dissolution

A1. Introduction

Poor drug solubility is one of the most challenging aspects of pharmaceutical technology. Since new chemical entities shifted towards being more lipophilic (1,2), poorly soluble drugs represent more than 70% of development alternatives in the pipeline of therapeutic innovation (3). Several strategies to address this issue have been reported in recent years, *e.g.*, salt formation (4,5), surfactants, cyclodextrins (6), lipid nanoparticles (7), amorphous solid dispersions (8–11) and eutectic mixtures (12). Among these drug delivery systems, amorphous solid dispersions (ASD) have stood out due to their ability to increase the drug dissolution rate and generate a supersaturated drug solution that can lead to better *in vivo* bioavailability. This is especially important in the case of Class 2 drugs listed in the biopharmaceutical classification system (BCS), which are poorly soluble but highly permeable entities. In such cases, drug dissolution and kinetic solubility are the main limiting steps that affect drug absorption (13,14).

An ASD consists of a drug either dissolved or dispersed within a polymeric matrix, which acts as both a solid solvent and stabilizer to prevent drug recrystallization in the solid state (15). The highly energetic amorphous form of the drug generated by the absence of lattice energy renders an apparent solubility that is much higher than its crystalline counterpart (16–18). In addition, the supersaturation generated by the amorphous drug input in the dissolution medium can enhance the driving force for drug absorption (17).

Since its emergence, ASDs have been classically prepared using water-soluble polymers (19–22), *e.g.*, polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), polyethylene glycol (PEG) for their ability to promote immediate drug release upon contact with dissolution medium. However, when the amorphous drug is released from a water-soluble polymer into media during dissolution under non-sink conditions, drug concentration tends to rapidly build-up and goes beyond its crystalline equilibrium solubility (C_s) (23,24). This generates a spring (or rapid rise) of supersaturation that triggers fast drug recrystallization proportional to the rate of drug input into solution (25), leading to a sharp drop in drug concentration that affects the overall benefits of ASD as a strategy to address the issue of poor solubility.

Since drug release from ASDs based on water-soluble polymers is mostly dissolution-mediated (25), one might notice the challenge of tuning the sharp drug input generated upon polymer dissolution (26). In this sense, a better kinetic solubility profile (KSP) with supersaturation extended to different degrees – as a result of competing drug dissolution &

recrystallization processes – can be achieved provided a suitable recrystallization-inhibiting polymer is used, enabling the so-called *spring and parachute* release pattern (27,28). It is known that polymers such as polyvinylpyrrolidone (PVP) and polyvinylpyrrolidone vinyl acetate (PVP/VA) or enteric polymers such as cellulose acetate phthalate (CAP) and hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) can sometimes retard nucleation by interacting with drug molecules in solution and reducing molecular mobility, thus diminishing the free drug available for nuclei to develop and recrystallization to occur (29,30). Nevertheless, limiting aspects such as the polymer molecular weight, drug-polymer interactions, and the overall resultant hydrophobicity of the ASD system (31) have to be considered in order to explore this effect of water-soluble carriers.

As an alternative to address these limitations, insoluble polymers have recently been investigated as carriers for ASDs. Different from water-soluble polymers, insoluble carriers release the drug through a diffusion-controlled mechanism, thereby affecting the spring step of the KSP through modulation of the degree of supersaturation generation (*i.e.*, the rate at which drug concentration evolves and exceeds its C_s) (32). In this case, the KSP tends to be mainly dictated by drug diffusion across the insoluble matrix, which in turn is the result of factors such as polymer swelling kinetics, drug loading, C_s , diffusivity, particle size & surface area (33,34). These properties render insoluble carriers such as crosslinked hydrogel beads very useful in a wide range of applications as well as providing a better control over the KSP (35,36), often associated with an expanded metastable zone within which supersaturation has not yet triggered nucleation and recrystallization (37,38).

In this scenario, much less attention has been placed on high-swelling hydrogels as potential carriers for ASDs. This class of insoluble polymers such as crosslinked PVP (cPVP), sodium starch glycolate (SSG), microcrystalline cellulose (MCC) and low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) are classically known for enabling fast disintegration of solid oral dosage forms when added in small quantities to the tablet formulation. Their main use as (super)disintegrants has been well established given their high water uptake capacity and consequent high swelling, often leading to rapid disintegration as a result of associated disintegration forces (39). On the other hand, sustained release tablets with L-HPC were also reported in the past (40), where a smaller polymer particle size (4.4 μm) and high percentage of polymer in the formulation (20%) changed the polymer swelling kinetics, leading to the formation of a gel layer that consequently switched from fast disintegration to sustained release.

The addition of high-swelling hydrogels in formulations containing ASDs designed for poorly soluble drugs has been previously reported (41–45). However, these studies mostly

focused on the hydrogels' abilities to affect tablet disintegration when added in small quantities to the formulation mixture. The use of high-swelling hydrogels as amorphous drug-loaded carriers has also been investigated before (45,46), especially with cPVP as a porous polymer employed in classical ASD studies (47–50). Nevertheless, these studies lacked proper non-sink dissolution conditions in their experimental designs, by which amorphous formulations should be evaluated, as a means to observe the real performance of these systems under the limiting-volume conditions of the GIT where supersaturation generation followed by drug recrystallization is a reality. In this sense, the KSPs of poorly soluble drugs released from ASDs prepared with this class of insoluble polymers are still poorly known yet to date.

This report summarizes the initial efforts to explore the potential of L-HPC, a commercially available high-swelling hydrogel polymer, as a carrier for ASDs. Our experimental design consisted of preparing drug-loaded ASDs of poorly soluble indomethacin (IND) or posaconazole (PCZ) through the swelling/sorption method using two different grades of L-HPC with distinct substitution levels, followed by a series of non-sink dissolution tests with varying particle size fractions and dose levels. Our goal was to address the following hypotheses: a. as an insoluble high-swelling hydrogel, L-HPC can produce an initial release profile that is similar to what is expected from an immediate-release medium-soluble carrier, with nearly 100% drug release, despite their distinct release mechanisms (diffusion *versus* dissolution-based); b. different degrees of substitution on the L-HPC cellulose backbone can produce different kinetic solubility profiles since this is associated with differences in swelling extent; c. drug-loaded ASDs prepared with L-HPC will produce agglomerated L-HPC particles during ASD preparation; different particle size fractions of which produce distinct kinetic solubility profiles.

A2. Material and methods

A2.1. Materials

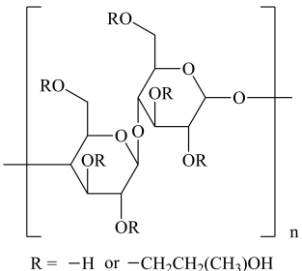
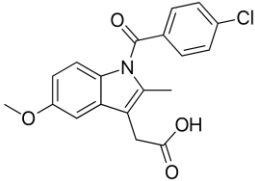
Low-substituted hydroxypropyl cellulose (L-HPC) grades LH-31 and LH-32 were kindly donated by Shin-Etsu Chemical Co. Indomethacin (99%, γ -form) was purchased from Sigma-Aldrich Canada (Toronto, Canada). Posaconazole (99%, Form II) was purchased from ScinoPharm Shanghai Biochemical Technology Ltd. (Shanghai, China) All other reagents were analytical grade and used as received.

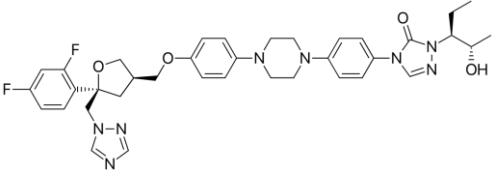
A2.2. Polymer & drug selection

In our study, two grades of L-HPC – a semi-crystalline, non-porous cellulose-derived polymer commonly used as tablet disintegrant – were initially chosen to cover different degrees of substitution (DOS) but with the same average particle size (Table A1). Although L-HPC shares the same chemical structure as hydroxypropyl cellulose (HPC) – a known water-soluble polymer used as tablet binder –, it is substantially different from HPC due to its low DOS on the cellulose backbone with hydroxypropyl ether groups, which makes this polymer insoluble. In addition, the presence of hydroxyl groups in the cellulose backbone provides the hydrophilic character important to water absorption, which is estimated to be 10 times greater than MCC (51). The distinct DOS between each grade of L-HPC directly impacts the polymer's water uptake, which further affects its swelling capacity.

Two poorly soluble drugs were selected based on distinct molecular weight/size and acidic behavior, IND and PCZ. Apart from that, solutions of IND and PCZ can be easily quantified through UV spectroscopy, even at concentrations near their equilibrium solubility.

Table A1. Chemical structures of hydroxypropyl cellulose, indomethacin and posaconazole with selected properties. Note: most substitutions on L-HPC occur on glucopyranose position 6 according to ^{13}C -NMR data (52).

Polymer/drug	Chemical structure	DOS*	Molecular weight	pKa
L-HPC (LH-31)	 R = -H or -CH ₂ CH ₂ (CH ₃)OH	11%	100,000**	—
L-HPC (LH-32)		8%	115,000**	—
Indomethacin		—	357.79	4.5 (weak acid)

Polymer/drug	Chemical structure	DOS*	Molecular weight	pKa
Posaconazole		—	700.78	4.0 (weak base)

*Degree of substitution

**Average molecular weight

A2.3. Preparation of amorphous solid dispersions

ASDs containing a known drug loading of IND or PCZ were prepared by the swelling/sorption method (Figure A1). A concentrated drug solution at 50 mg.mL^{-1} was prepared in a mixture of ethanol:dimethyl sulfoxide (DMSO) (1:1, v/v) as the drug loading solution. Approximately 10 g of either LH-31 or LH-32 were dispersed in 100 mL of the drug loading solution and agitated under magnetic stirring for 3 days to achieve equilibrium. Afterwards, the loading solution was filtered, and the solid content was carefully blotted dried with filter paper to remove any excess-remaining drug solution. The mass was dried in a circulating air oven at 60°C for 3 days and powders were sieved into 3 particle size fractions (<75 , 150-300, 300-500 μm), with the aid of a small quantity of liquid nitrogen. ASDs were named after each L-HPC grade and related drug as IND-31, IND-32, PCZ-31 and PCZ-32. The same procedure was also carried out using blank ethanol:DMSO (1:1, v/v) solution to produce unloaded L-HPC (namely “unloaded LH-31” and “unloaded LH-32”) of the same particle size fractions for comparison purposes.

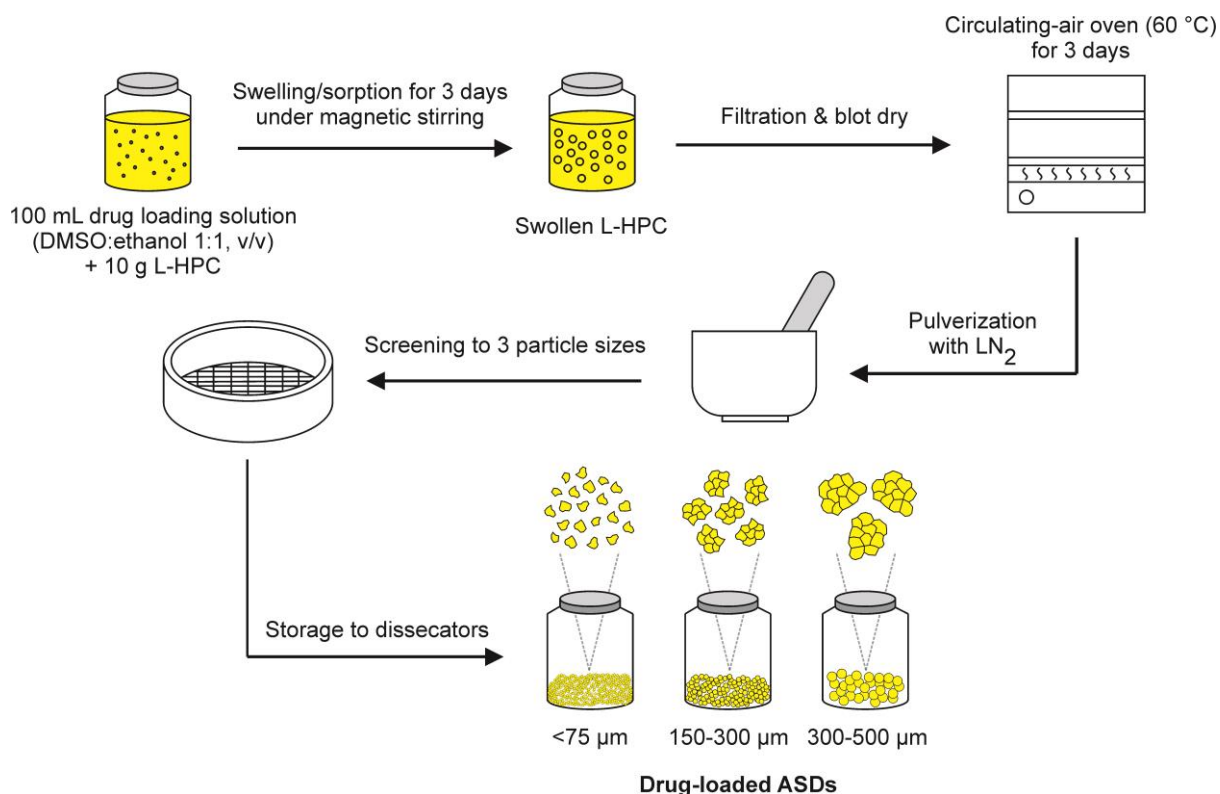


Figure A1. Swelling/sorption process steps used for the preparation of L-HPC ASDs.

Drug content in ASDs was determined by suspending 10 mg of drug-loaded ASD in 100 mL absolute ethanol. Suspensions were agitated on an orbital shaker for 3 days for total drug extraction and then centrifuged at 12000 RPM. A small amount of the supernatant was removed and analyzed on a Varian Cary® 50 Bio UV-Vis spectrophotometer (Agilent Technologies, Santa Clara, California, US). Absorbances were collected at 318 or 254 nm (for IND or PCZ, respectively) using ethanol as blank and compared to calibration curves between 2–30 $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$ prepared in ethanol. Experiments were conducted in triplicate.

A2.4. Differential scanning calorimetry

To investigate the presence of crystalline drug within ASD systems, differential scanning calorimetry (DSC) were conducted on a TA Instruments 2010 differential scanning calorimeter (TA Instruments®, Delaware, USA) under nitrogen blanket. Samples of approximately 5 mg were weighed into aluminum pans, cold-sealed and analyzed in the range of 30–200 °C at 5 °C.min⁻¹. An empty hermetically sealed pan was used as reference throughout the experiments.

A2.5. Powder x-ray diffraction

Powder x-ray diffraction (PXRD) analysis were performed on a Siemens X-Ray Diffractometer D5000 (Siemens Electronical Equipment, Toronto, CA) equipped with copper anode. Samples were prepared on glass supports with a thin layer of solvent-free powder material and were analyzed in the range between 5–40° 2 θ at a scanning speed of 0.02° .s⁻¹.

A2.6. Equilibrium water content

To evaluate the equilibrium water content (EWC) capacity after full water sorption, approximately 1 g of each grade of L-HPC (as received) were separately introduced into glass vials (n=3) filled with either 10 mL deionized water, dissolution medium (McIlvaine's buffer pH 3) or a mixture of ethanol:DMSO (1:1, v/v) under constant magnetic stirring at 37 °C for 3 days. Suspensions were completely filtered through filter paper and each swollen mass was carefully blotted dry with filter paper to remove excess interstitial solvent. Then, each mass was weighed and submitted to a circulating-air oven at 60 °C for 3 days until constant weight. The EWC of each polymer after complete sorption was determined as:

$$\text{EWC} = \frac{W_o - W_a}{W_o} \times 100 \quad (\text{A1})$$

where W_o and W_a are the weighted values before and after the drying procedures, respectively. To investigate the impact of ASD preparation over the EWC of L-HPC, the same EWC determination procedure was executed for ASDs, unloaded LH-31 and unloaded LH-32 powders with dissolution medium. Experiments were run in triplicate.

A2.7. Equilibrium solubility

The equilibrium solubilities (C_s) of IND and PCZ was determined in pH 3 McIlvaine's buffer solution (disodium phosphate + citric acid) by suspending an excess amount of drug powder in glass vials filled with 10 mL buffer solution at 37 °C (n=6). Suspensions were agitated under orbital shaking for 7 days to reach equilibrium. Then, samples were centrifuged at 12000 RPM and a small aliquot of the supernatant was removed and directly read on the UV-Vis at 318 or 254 nm (for IND or PCZ, respectively) using buffer solution as baseline

correction. Absorbances were compared to calibration curves between 2–30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ in buffer solution, prepared using concentrated drug solutions in ethanol (1 mg.mL^{-1}) as departing point.

A2.8. Non-sink dissolution studies

To investigate the kinetic solubility profiles of IND and PCZ released from ASD systems under supersaturating conditions, non-sink dissolution experiments were carried out on a Varian® VanKel 7010 dissolution system equipped with the USP 2 paddle apparatus at 150 RPM. The dissolution medium was chosen to allow spectrophotometric determinations throughout experiments, based on the experimental C_s of IND and PCZ in different pH media (data not shown) [note: IND is a weak acid mostly insoluble in acidic media ($<1 \mu\text{g.mL}^{-1}$ in pH 1.2) and PCZ is a weak base mostly insoluble in basic media (53)]. In this sense, pH 3 was found to be an adequate pH where both drugs can be accurately quantified when concentrations are as low as their C_s values (2.1 and 4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ for IND and PCZ, respectively).

Small amounts of each ASD were carefully weighed and introduced to individual dissolution vessels filled with 250 mL pH 3 McIlvaine's buffer solution at 37 °C. At the first stage, ASDs (with an average of 10% drug loading) were tested with different doses at a fixed particle size of $<75 \mu\text{m}$ to produce increasing degrees of supersaturation and evaluate the impact of dose (Table A2). PCZ-loaded ASDs had double the dose compared to IND-loaded ASDs, so that a same degree of supersaturation would be generated for both drugs. To guarantee such standardization, a dimensionless *sink index* (SI) previously proposed by Sun et al. (2012) (36,54) was calculated to characterize the degree of departure from *sink* conditions in each test, according to the formula:

Table A2. ASDs and IND-equivalent doses used for the non-sink dissolution study.

Average IND-31/32 doses (mg)*	Average PCZ-31/32 doses (mg)*	IND-equivalent doses (mg)	PCZ-equivalent doses (mg)	SI (IND)**	SI* (PCZ)**
250	500	25	50	0.02	0.02
200	400	20	40	0.03	0.03
100	200	10	20	0.05	0.05
50	10	5	10	0.1	0.1
25	50	2.5	5	0.2	0.2

*The ASD doses consider an average of 10% drug loading in ASD batches. The exact drug loading values were considered.

**Sink index values were calculated considering the experimentally-determined C_s of IND and PCZ in pH 3 McIlvaine's buffer solution (2.1 and 4 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, respectively) and 250 mL of dissolution medium, according to Eq. A2.

$$SI = \frac{C_s \times V}{\text{dose}} \quad (\text{A2})$$

where C_s is drug equilibrium solubility in pH 3 McIlvaine's buffer, V is the volume of dissolution medium, and dose refers to the equivalent amount of drug introduced in each test. In this sense, the SI value is equivalent to the inverse of the supersaturation s produced at 100% drug release (theoretical maximum C), where s is defined by:

$$s = \frac{C}{C_s} \quad (\text{A3})$$

To further investigate the impact of different ASD particle sizes upon the KSP, two other particle size fractions (150-300 and 300-500 μm) were tested at a fixed 5 or 10 mg equivalent-dose for IND- or PCZ-loaded ASDs, respectively. At each predetermined time interval (3, 7, 10, 15, 20, 30, 45 min, 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 24 h), a 1 mL aliquot was removed from each vessel without replenishing the medium (note: the sum of all aliquots was approximately 5% of the volume of dissolution medium). Aliquots were centrifuged at 12000 RPM and a small amount of the supernatant was directly read on the UV-Vis through the same procedures described in Section 2.7. Experiments were run in triplicate and results were expressed as average concentrations (m/v) $\pm$ SD.

At the end of the dissolution runs, a small aliquot of IND-loaded ASDs (<75, 150-300 and 300-500 μm) were examined under polarized light microscopy (PLM) using a Nikon Alphaphot 2 YS2 adapted with polarizing filters and a microscopy camera attached to a computer. Particle size measurements were made by calibrating the screen pixels with a reference glass micrometric scale, and results were expressed as the average of 20 measurements $\pm$ SD. The same procedure was applied to dry ASD powders for comparison.

A3. Results and discussion

A3.1. Solid-state characterizations

DSC and PXRD analyses were performed to check for the final solid-state form of ASDs (Figure A2). Regarding the DSC analysis, since L-HPC is a cellulose ether derivate, its glass-transition produces a very small change in heat capacity, which in turn results in a glass-transition temperature (T_g) that is hard to observe with conventional DSC techniques (55). In this case, the change in the slope of the heat capacity profile observed around 105 °C (LH-31) and 95 °C (LH-32) could be associated with its glass-transition event, although, considering L-HPC is also semi-crystalline, this change in heat capacity may also be associated with the melting of the crystalline phase.

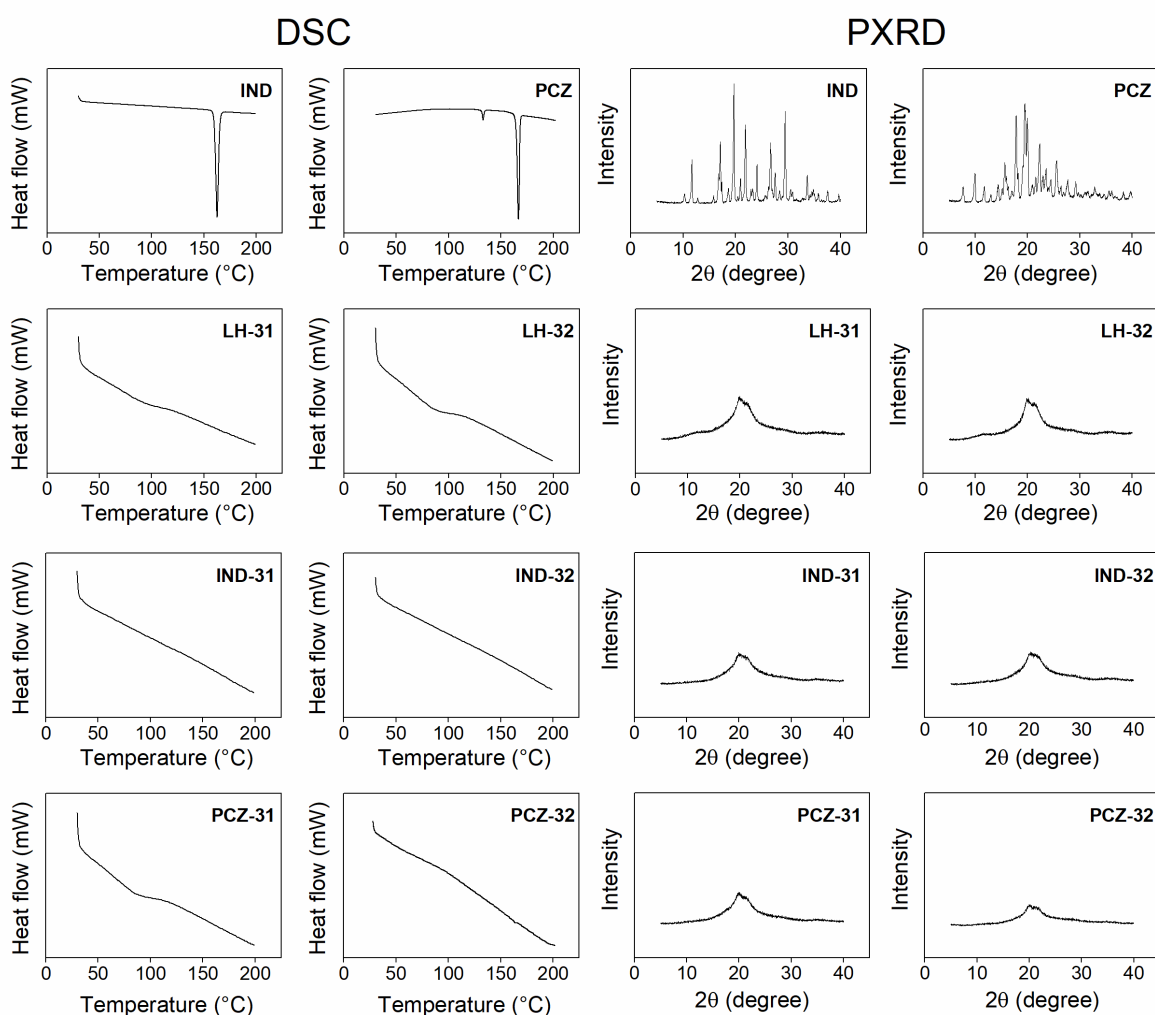


Figure A2. DSC (30–200 °C) and PXRD (5–40 °2θ) analyses results.

The DSC analysis of L-HPC ASDs showed that they were able to maintain the drugs either dissolved or dispersed as amorphous particles within the polymer (~10% drug loading), as evidenced through the absence of the melting endotherm peaks of γ -IND (162 °C) or PCZ (132 or 166 °C) in the ASD DSC curves. This is also confirmed through PXRD, where the diffractogram pattern observed from ASDs mostly resemble the polymer's pattern, with no visible diffraction peaks associated with either drug crystalline forms are observed.

3.2. Equilibrium water content

An EWC experiment was conducted with both L-HPCs through a complete sorption process in different media to verify the swelling extents of LH-31 and LH-32 (Figure A3).

The results on EWC varied approximately 5% between each L-HPC grade, with the highest being LH-31 ($84.3 \pm 0.42\%$) followed by LH-32 ($79.5 \pm 0.39\%$). Although this might seem a minor difference, the resulting water uptake of these EWC translates into 5.47 ± 0.14 and 3.93 ± 0.05 g–water/g–polymer for LH-31 and LH-32, respectively. Thus, LH-31 can absorb ~40% more water than LH-32. This was expected since the higher DOS in LH-31 (11%, versus 8% in LH-32) is associated with more hydrophilic groups from hydroxypropoxy substitution on the cellulose backbone, which impacts on the polymer's water uptake capacity.

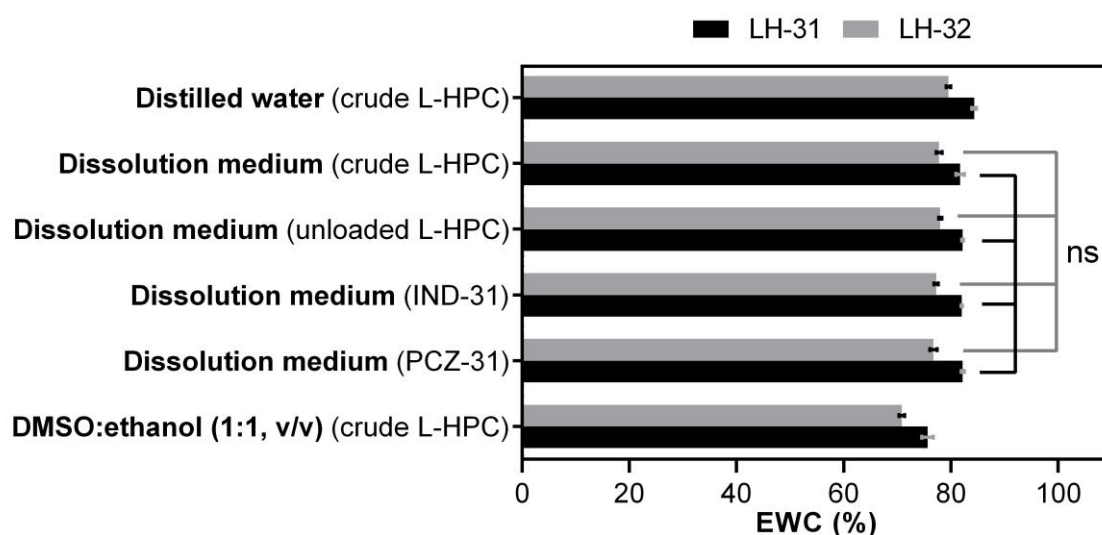


Figure A3. Equilibrium water content (%) of selected L-HPC grades under different conditions. The DMSO:ethanol (1:1, v/v) is also considered an equilibrium solvent content.

Error bars represent the standard deviation values ($n = 3$).

We also tested the EWC with dissolution medium using both as-received and unloaded L-HPC (*i.e.*, the L-HPC that went through the ASD preparation steps with a blank drug loading solution), as well as the ASD, to track any changes in EWC that might have been in place due to (a) increased osmolarity due to dissolved salt content in McIlvaine's buffer solution and (b) the process of ASD preparation. As it turns out, this comparison resulted in the same average value between samples of as-received, unloaded polymer or ASD ($82 \pm 0.25\%$ and 77.7 ± 0.38 for LH-31 and LH-32, respectively) after a two-way ANOVA test with 95% confidence interval, which indicates that the process of ASD preparation did not affect L-HPC's swelling extent in terms of EWC. Nevertheless, a small decrease in EWC for both polymers was observed when in the presence of dissolution medium, compared to distilled water.

The uptake of DMSO:ethanol 1:1 (v/v) was also tested to address the capacity of L-HPC in imbibing the drug loading solution during ASD preparation thus provide a significant drug loading capability. Results showed that L-HPC can absorb up to $75.6 \pm 1.01\%$ and $70.8 \pm 0.54\%$ for LH-31 and LH-32, respectively, which translates to approximately 3.11 ± 0.17 and 2.43 ± 0.06 grams of DMSO:ethanol (1:1, v/v) per gram of polymer. Taking into account that the ASD preparation was conducted using 10 g of polymer in 100 mL DMSO:ethanol (1:1, v/v) solution with 50 mg.mL^{-1} drug dissolved, this means that at least ~15% or 12% drug loading would be expected by the end of ASD preparation for ASDs based on LH-31 or LH-32, respectively. In fact, the resulting drug loading was consistently around 10% for each batch of ASD, which is close to this predicted value from the drug loading solution uptake.

A3.3. Non-sink dissolution

A3.3.1. Effect of dose on the kinetic solubility profiles of L-HPC-based ASDs

To investigate the KSP of IND and PCZ released from ASDs prepared with L-HPC polymers, dissolution tests under non-sink conditions were performed with varied dose levels (*i.e.*, varied SI values defined by Equation 2) at a fixed particle size of $<75 \text{ }\mu\text{m}$. Here, the term “kinetic solubility profile” is used to refer to the evolution of kinetic solubility over time, since solubility is at a transient state dependent on many phenomena under supersaturating dissolution conditions, such as the release of dissolved/dispersed amorphous drug from ASDs, nucleation and recrystallization.

Figure A4 and A5 shows the results separated by dose for IND- and PCZ-based ASDs, respectively. It is important to note that the dose levels were herein varied in an attempt to

understand the interplay between drug supersaturation provided by the high-swelling L-HPC release, and also in search for a supersaturating condition where the effects of extent of supersaturation generation would not obstruct any possible difference between each L-HPC grade. A complete description of dissolution parameters can be found in Table A3.

As a result of the high swelling degree, ASDs based on L-HPC polymers demonstrated an immediate release profile with a sharp spring phase, that in some cases were associated with a sharp drop in concentration due to rapid drug recrystallization (25, 20 and 10 mg doses for IND-loaded ASDs, 50, 40 and 20 mg for PCZ-loaded ASDs). In such cases, drug release was not complete before the rapid recrystallization onset (*i.e.*, 100% drug release was not achieved in these higher dose levels). Also, the ~ 28 and $\sim 54 \mu\text{g.mL}^{-1}$ maximum concentration levels (C_{max}) – for IND and PCZ-loaded ASDs, respectively – achieved by these higher doses surpassed the upper limits of IND and PCZ metastable supersaturations, reaching approximately 13 times the equilibrium solubility of both drugs. In the case of IND-loaded ASDs, no significant differences were observed among the AUC levels of these higher doses ($p > 0.05$), whereas PCZ-loaded ASDs were a bit more sensitive to the higher doses, with increasing AUC as the dose increased ($20 > 40 > 50 \text{ mg}$).

The fact that PCZ was able to differentially respond to high doses in terms of AUC may be associated to different supersaturation generation kinetics compared to IND, since PCZ is almost 2 times larger in molecular size. This can be perceived by the slower drop in PCZ concentration in the 20 mg dose test, compared to the 10 mg IND dose, although both drugs were under the same supersaturation conditions ($SI = 0.05$).

The lower doses (5, and 2.5 mg for IND-loaded ASDs, 10 and 5 mg for PCZ-loaded ASDs) resulted in higher AUCs, which are associated with their lower extent of supersaturation, rather than a slower rate of supersaturation generation, since they all demonstrated the same immediate release profile with a sharp spring phase. Thus, nearly 100% drug release was possible (in the case of IND-31, IND-32, and PCZ-31) at these lower doses due to the slower supersaturation (*i.e.*, higher SI values). In such cases, the optimum AUC was found to be the 5 mg doses for both drugs, where PCZ was within a metastable zone and IND demonstrated the best equilibrium between supersaturation extent and recrystallization rates. Although the lowest IND dose (2.5 mg) did not trigger IND recrystallization within the 24h interval, the C_{max} values were only ~ 9.6 and $9.9 \mu\text{g.mL}^{-1}$ – 96 and 99% IND release – for IND-31 and IND-32, respectively, which resulted in reduced AUC compared to the 5 mg IND dose.

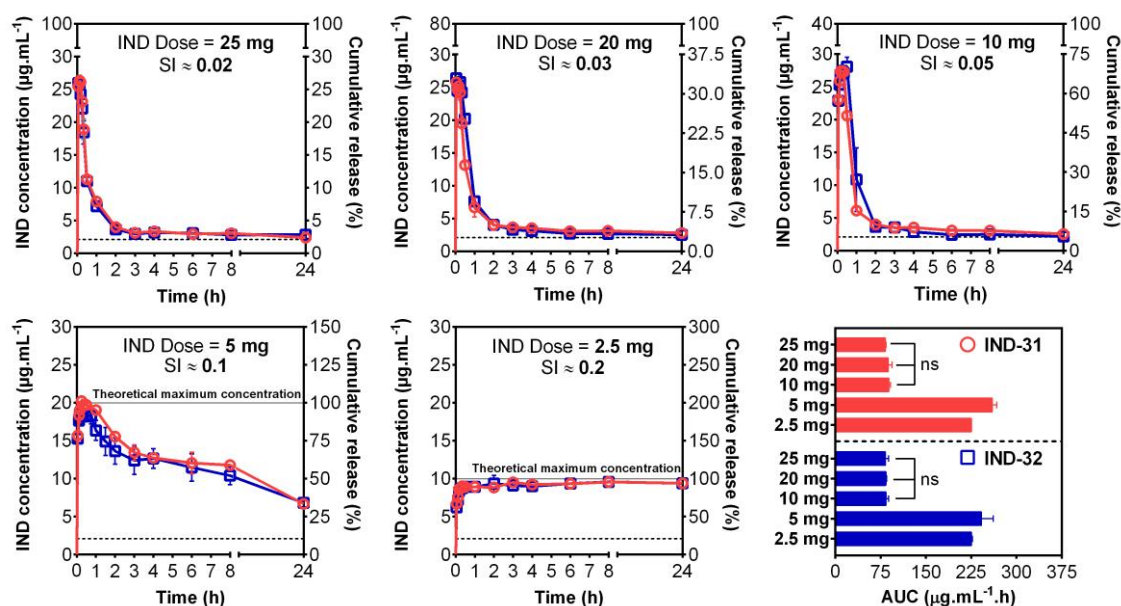


Figure A4. Kinetic solubility profiles of IND released from IND-31 and IND-32 at varying dose levels ($<75 \mu\text{m}$). The dashed line represents the γ -IND equilibrium solubility ($2.1 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Error bars represent the standard deviation values ($n = 3$).

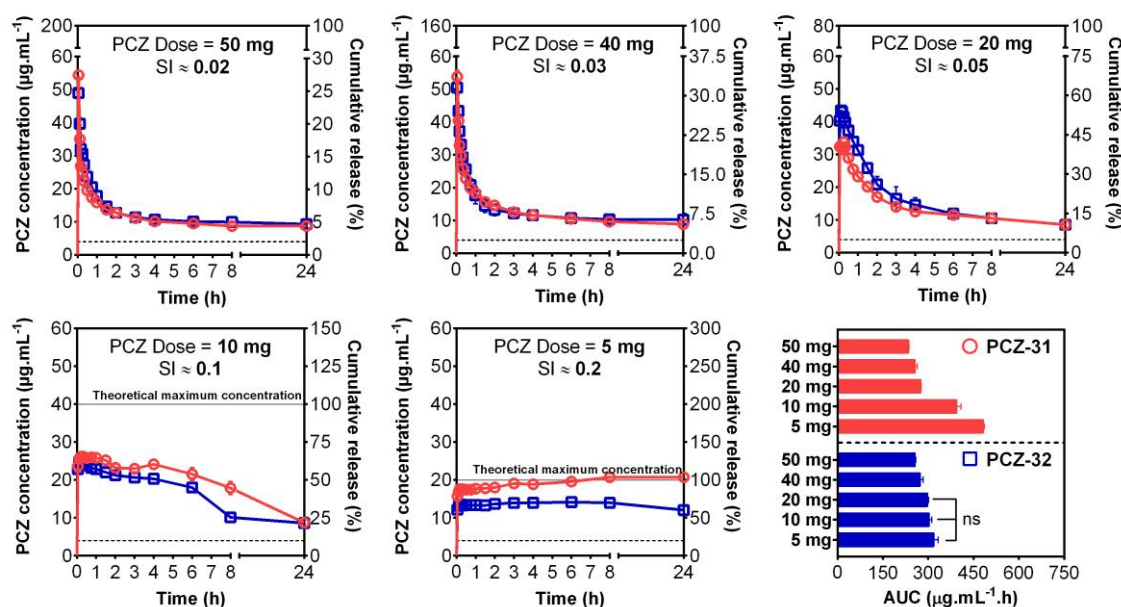


Figure A5. Kinetic solubility profiles of PCZ released from PCZ-31 and PCZ-32 at varying dose levels ($<75 \mu\text{m}$). The dashed line represents the PCZ equilibrium solubility ($4 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Error bars represent the standard deviation values ($n = 3$).

Table A3. Corresponding dissolution parameters of $C_{\max}$, $t_{\max}$ and AUC $\pm$ standard deviations ($n = 3$) obtained from the kinetic solubility profiles of Figures A4 and A5.

Drug	Dose	LH-31			LH-32		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	$t_{\max}$ (min)	AUC ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	$t_{\max}$ (min)	AUC ($\mu\text{g.mL}^{-1}.\text{h}$)
IND	25 mg	26.5 ± 0.58	3	83 ± 1.4	26.3 ± 0.21	3	83 ± 5.48
	20 mg	25.8 ± 0.74	3	88 ± 6.52	26.7 ± 0.21	3	84 ± 1.18
	10 mg	27.8 ± 0.04	15	88 ± 2.93	28.2 ± 1.36	15	84 ± 4.28
	5 mg	20.5 ± 0.13	15	260 ± 7.53	20.8 ± 0.78	15	260 ± 21.0
	2.5 mg	9.6 ± 0.06	480	225 ± 0.44	9.9 ± 0.38	480	225 ± 2.18
PCZ	50 mg	54.4 ± 0.82	3	234 ± 2.64	48.9 ± 0.69	3	257 ± 2.56
	40 mg	53.8 ± 1.94	3	256 ± 8.15	50.5 ± 2.06	3	273 ± 10.38
	20 mg	33.3 ± 1.02	15	275 ± 2.18	43.5 ± 0.07	10	297 ± 4.53
	10 mg	26.3 ± 0.07	15	394 ± 14.15	25.0 ± 0.39	10	303 ± 8.97
	5 mg	20.7 ± 0.22	1440	482 ± 4.04	14.2 ± 0.75	360	319 ± 14.25

These results are consistent with previous findings by Han & Lee (2017) that well below the critical supersaturation level, the maximum supersaturation reached becomes independent of the supersaturation rate (37) and can simply be limited by the dose provided for the supersaturation to extend. On the other hand, PCZ-loaded ASDs had the best performance at the lowest dose (5 mg) due to the reduced supersaturation extent that PCZ demonstrated at higher doses (*e.g.*, at SI = 0.1, IND-31 was able to reach ~100% drug release *versus* ~66% for PCZ-31). This consolidates the idea that, in general terms, PCZ has relatively less capacity to generate supersaturation compared to a small molecule such as IND.

With respect to the L-HPC grade performances, as it turns out, no appreciable difference was observed in the case of IND-loaded ASDs, despite their difference in water uptake verified in terms of EWC as previously discussed in Section A3.2. This is most likely due to the fact that the gap in their EWC values is too small (<5%), whereas these EWC values are simply too high to produce any meaningful and observable differences in the KSP of IND released from these ASDs. As such, in the case of small molecules such as IND, there may have a critical swelling capacity where insoluble polymers are too “loose” to be differentiated in terms of drug release profiles from ASDs.

Conversely, PCZ-31 and PCZ-32 demonstrated a distinguished behavior in the lower dose spectrum (10 and 5 mg doses) (note: no appreciable difference between PCZ-31 and PCZ-32 was observed in the 20 mg dose). As can be seen, the PCZ-loaded ASD based on LH-31 demonstrated a higher supersaturation generation strength when compared to LH-32, which is

in accordance with our evidence on the EWC of these high-swelling polymers (LH-31 > LH-32). In the 5 mg dose case, PCZ-32 had 33.8% less AUC than PCZ-31 due to the lower supersaturation extent, which stabilized within the metastable zone before reaching higher values as PCZ-31 was able to. The fact that such a small difference in the EWC of insoluble polymers was able to produce distinguished behavior in the KSP of specific drug loaded ASDs reinforces the idea that a complete screening on the dissolution behavior of ASDs should be conducted before taking any dose level as consideration for drug formulation.

Given that Schver et al. (2020) provided data on the KSP of IND released from fully hydrolyzed PVA, with a reported EWC of 54.6%, using the same dissolution condition as ours (incl. IND doses, dissolution medium, volume, paddle speed, ASD drug loading and particle size) (58), a head-to-head comparison of PVA-based ASD with IND-31 was performed (Figure A6) (note: scales and colors were adjusted to match the results). Considering LH-31 has a much higher EWC (81.7%), IND-31 reached a level of immediate release where near a total drug release was possible due to the initial burst in drug concentration. As a result, the 5 mg dose of IND-31 achieved a higher AUC than that of IND released from PVA-based ASD (which reached 49% *versus* ~100% drug release from IND-31). The same trend was observed in the 2.5 mg dose, where an incomplete drug release was observed from ASDs based on PVA (87.1% *versus* ~95% drug release from IND-31). Although PVA had an EWC of 54.6%, it did not have the swelling strength to provide near total drug release in any dose situation.

On the other hand, in the L-HPC case, the higher doses (25, 20 and 10 mg) were able to trigger a faster recrystallization characterized by a sharper drop in IND concentration, whereas in the PVA case, these doses produced a more sustained supersaturation over time. Although the effect of swelling extent on KSP was previously explored, the difference here is that when it comes to an exceedingly high swelling (*e.g.*, 80%+), a nearly total drug release is plausible due to the more open polymer network after hydration.

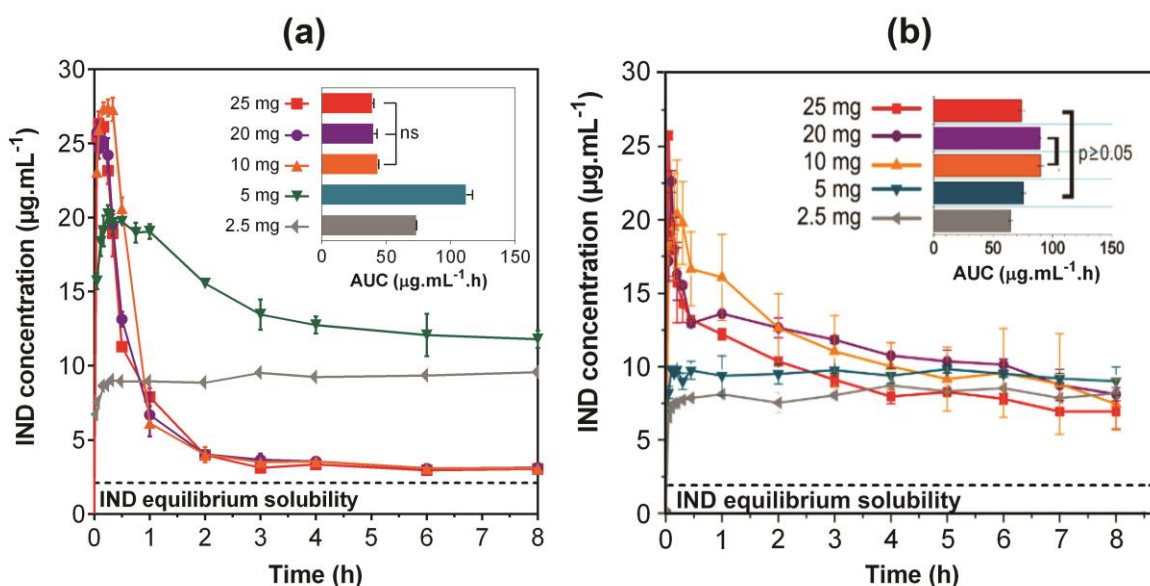


Figure A6. (a) Kinetic solubility profiles of IND-31 (EWC = 81.7% in dissolution medium) obtained in our study. (b) Kinetic solubility profiles of PVA-based ASDs (EWC = 54.6%) obtained by Schver et al. (2020). IND doses and dissolution conditions of medium, volume, paddle speed, ASD drug loading and particle size were the same. ns: non-significant ($p > 0.05$). Error bars represent the standard deviation values ($n = 3$).

Figure A7 presents a conceptual scheme of the KSP obtained in this study from L-HPC-based ASDs of different IND doses. The so-called metastable zone, here, represents the area where nucleation and recrystallization are prone to occur. Above the critical supersaturation level, nucleation becomes spontaneous, and recrystallization is very rapid, characterized by the consequent drop in drug concentration after reaching near $\sim 100\%$ drug release. As one gets below the critical supersaturation level, the recrystallization rate gets slower, and the duration of sustained supersaturation gets longer (as represented by the KSP for the 5 mg dose in A7). Once the dose level dropped to 2.5 mg, the duration of sustained supersaturation was lengthened to beyond the time of observation – *i.e.*, it appears to be a true sustained supersaturation, although this is not the case since nucleation is an ongoing thermodynamic process.

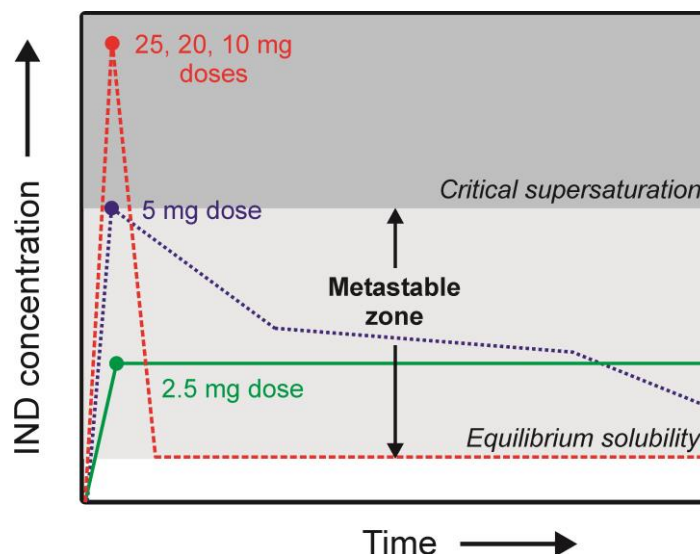


Figure A7. Conceptual kinetic solubility profiles of IND released from ASDs based on selected high-swelling L-HPC polymers from our study.

The effect of drug dose on the evolution of supersaturation was previously explored by Han & Lee (2017) (36), where it was also evidenced that, at higher doses (or higher supersaturations), IND has the tendency of recrystallizing first into the metastable α -form, which has a slightly higher C_s when compared to the more stable γ -form, however when tested with lower dose levels, more γ -form of IND will be formed. In other words, higher SI values (closer to sink conditions) tend to form γ -IND whereas lower SI values (more non-sink) tend to form α -IND or a complex mixture of both.

A3.3.2 Effect of ASD particle size on the kinetic solubility profiles of L-HPC-based ASDs

To investigate the differences in KSP of IND and PCZ released from L-HPC-based ASDs obtained with varying particle size fractions, we chose the 5 and 10 mg IND and PCZ doses (SI = 0.1), respectively, since these represented the condition where supersaturation would not be overwhelmingly high (*i.e.*, beyond the critical supersaturation) to suppress other factors associated with the release kinetics, such as the particle size (Figure A8). Here the smallest particle size (<75 μm) result is from the same dissolution data as reported before (Figures A4 and A5). In addition, we also tested a slightly lower IND dose (4 mg) at SI = 0.13 to further discuss the reducing effect of particle size as the dose progresses to lower levels. Complete description of dissolution parameters can be found in Table A4.

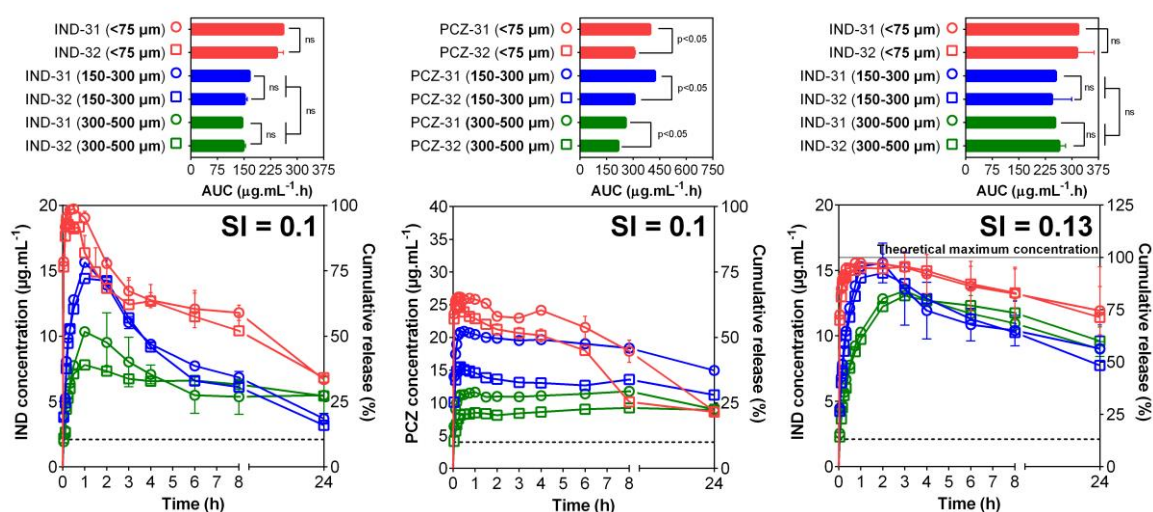


Figure A8. Kinetic solubility profiles of IND released from L-HPC-based ASDs. The dashed line represents each drugs' equilibrium solubilities (2.1 and $4 \mu\text{g.mL}^{-1}$ for IND and PCZ, respectively). Error bars represent the standard deviation values ($n = 3$).

Table A4. Corresponding dissolution parameters of C_{max} , t_{max} and $\text{AUC} \pm$ standard deviations ($n = 3$) obtained from the kinetic solubility profiles of Figure A8.

Drug	Particle size (μm)	LH-31			LH-32		
		C_{max} ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	t_{max} (min)	AUC ($\mu\text{g.mL}^{-1}\text{h}$)	C_{max} ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	t_{max} (min)	AUC ($\mu\text{g.mL}^{-1}\text{h}$)
IND 0.1*	<75	20.5 ± 0.13	15	260 ± 7.5	20.8 ± 0.78	15	260 ± 21.0
	150-300	15.65 ± 0.02	60	165 ± 1	15.1 ± 0.61	60	133 ± 8
	300-500	10.69 ± 0.62	120	143 ± 21	7.81 ± 0.22	120	147 ± 7
PCZ 0.1*	<75	26.3 ± 0.07	15	394 ± 14.1	25.0 ± 0.39	10	303 ± 8.97
	150-300	21.01 ± 0.08	30	421 ± 5	15.51 ± 0.25	20	305 ± 2
	300-500	9.24 ± 0.16	480	214 ± 2	11.77 ± 0.16	480	255 ± 8
IND 0.13*	<75	15.94 ± 0.28	3 h	320 ± 40	15.52 ± 0.12	3 h	316 ± 50
	150-300	14.88 ± 0.87	2 h	236 ± 26	14.31 ± 0.85	2 h	226 ± 53
	300-500	12.51 ± 0.22	3 h	234 ± 9	12.20 ± 0.06	3 h	245 ± 18

*Sink index values were calculated considering the experimentally-determined C_s of IND and PCZ in pH 3 McIlvaine's buffer solution (2.1 and $4 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectively) and 250 mL of dissolution medium, according to Eq. A2.

With respect to the differentiation between each L-HPC grade, we observed that the different particle sizes followed the same trend as in the dose study, where IND-loaded ASDs did not present any appreciable difference between LH-31 & LH-32, and PCZ-31 demonstrated higher AUC than PCZ-32 (Figure A8, SI = 0.1). In the case of PCZ-31, the 150-300 μm fraction did perform better in terms of AUC when compared to the <75 μm counterpart. This was not the case observed for IND-loaded ASDs and indicates that the supersaturation yield provided by the <75 μm fraction made up for the subsequent recrystallization – especially if the observed time interval is reduced. As opposed to the <75 μm particle size fraction of IND-31, the larger particle sizes of 150-300 and 300-500 μm ASDs did not reach nearly 100% drug release before IND recrystallization had started. This is because the smaller <75 μm particles provided more surface area and shorter diffusion distance to the particle surface for drug release as compared to that of 150-300 and 300-500 μm particle fractions, sufficient to reach near 100% drug release before the recrystallization onset. In these cases, even though L-HPC has such a high swelling degree, the total surface area from the 150-300 and 300-500 μm particle size ranges were not sufficient and the diffusion distance to the particle surface was too large to reach a near total drug release before the recrystallization onset. Nevertheless, the difference in KSP between each particle size fraction was reduced once the dose level was reduced to 4 mg (*i.e.*, the importance of particle size diminishes as dose is reduced). In fact, there may be a dose/SI where the effect of particle size could be reduced to a point where minimum difference may be observed. The 4 mg IND dose (SI = 0.13) also provided larger AUCs within the test time interval for all particle size fractions when compared to the 5 mg dose (SI = 0.1), which is a consequence of its lower maximum degree of supersaturation and more sustained supersaturation generated from the lower dose of IND. This follows the trend previously presented in Figure A7, where the 4 mg dose can be located between the critical supersaturation interface (near the 5 mg C_{max} , 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) and the lower tested dose of 2.5 mg IND.

The interplay between dose and ASD particle size was investigated by Schver & Lee (2018) (33), using a water-insoluble cross-linked poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel (EWC $\approx$ 40%). In their study, it was shown that drug dose and ASD particle size have a degree of interchangeability that can be tuned to achieve better kinetic solubility profiles in terms of supersaturation rates and AUC (*e.g.*, small particle size + low dose or large particle size + high dose may achieve similar results). In our case, since the swelling degree of L-HPC is considerably higher, the recrystallization rate did not seem to reduce proportionally to the increase in particle size. This is most probably associated with recrystallization happening inside the polymer matrix. Therefore, although one can clearly observe a reduction in the degree

of supersaturation generation as the ASD particle size was increased, this was not followed by sustained supersaturation, considering the reduced surface area for drug to be released.

Regarding the integrity of particles and swelling during dissolution, it is important to note that, even though these polymers are commonly used as disintegrant excipients due to their high swelling in water, this property only takes place once L-HPC is inside a solid dosage form, where its swelling action triggers a fast disintegration of the solid dosage form due to a combination of disintegration phenomena (59). However, when L-HPC was solely used as a carrier for ASDs here, its particles maintained their shape obtained after the ASD preparation, even after 24h of agitation during dissolution (Figure A9). In this case, the ASD granules behaved as if they were true individual particles in dissolution, where the drug release followed the 75>150-300>300-500 μm trend. By measuring the average particle sizes (APS) with PLM before and after hydration of IND-loaded ASDs, we observed that the L-HPC particles increased in size due to swelling action, never disarming into their original polymer's particle size.

The process of sorption/drying/milling during the ASD preparation steps may have influenced the organization of the cellulose particles through weak interactions, similar to agglomeration during industrial wet granulation procedures – in fact, the ASD preparation technique used herein is quite similar to an industrial wet granulation.

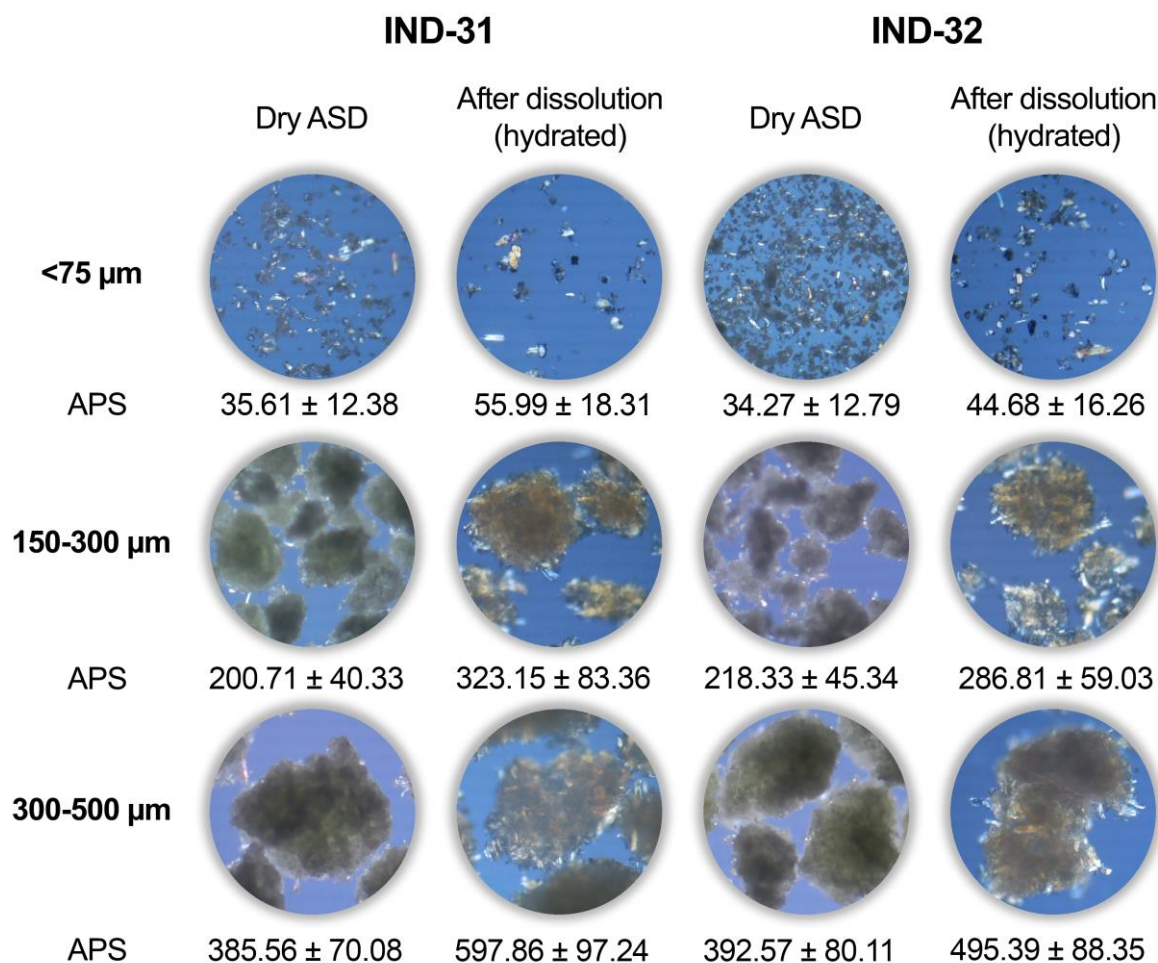


Figure A9. Polarized light microscopy photographs of L-HPC-based ASDs, dry and after hydration during dissolution. Average particle size (APS) values were obtained from 20 measurements with a reference micrometric glass scale.

Figure A10 represents the average particle size values arranged into a graph, which brings the attention to the percentage increase in APS promoted by swelling after hydration of IND-loaded ASD particles. Indeed, the APS from IND-31 in all particle size fractions were always a step ahead in swelling extent when compared to IND-32, with almost double the increase in size. This is in accordance with the EWC results that showed LH-31 can absorb ~40% more water than LH-32. Nevertheless, although their EWC were significantly different, accompanied by their relative APS increase after hydration, this did not result in any appreciable differences in our dissolution tests with IND-loaded ASDs with either LH-31 or LH-32. This reinforces the idea that above a certain high level of EWC, the resultant KSP obtained from the dissolution of high-swelling polymers may be indistinguishable for a small

molecule such as IND in a variety of doses & particle sizes, as opposed to the larger PCZ in certain circumstances.

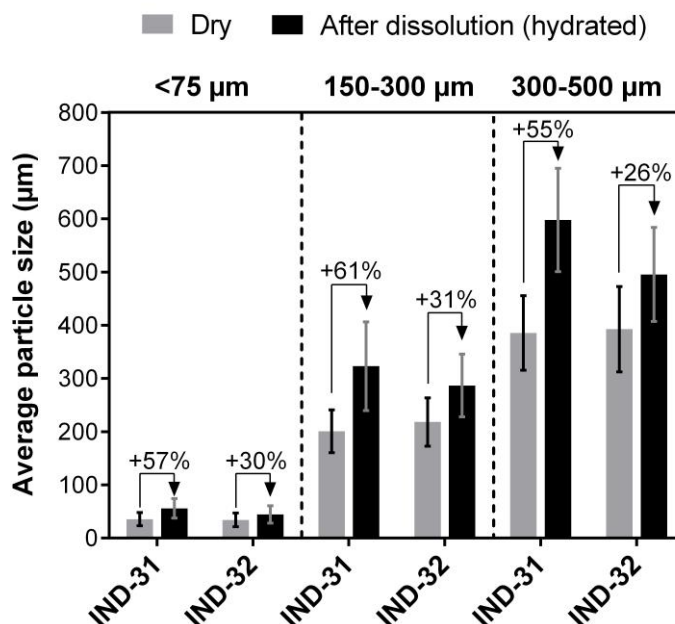


Figure A10. Average particle size (APS) measured before and after dissolution tests of IND-loaded ASDs prepared with LH-31 and LH-32.

A4. Conclusions

We herein reported our initial findings towards the understanding of ASDs based on high-swelling polymers, using two grades of L-HPC and two poorly soluble drugs as model. The dose effect on the evolution of supersaturation of IND and PCZ released from L-HPC-based ASDs with a fixed drug loading and particle size was explored, and the supersaturation behavior within the metastable zone ranging from the crystalline solubility to the critical supersaturation is consistent with the known effect of rate and extent of supersaturation on the resulting kinetic solubility profiles. The release profiles were deeply influenced by the initial burst in drug concentration due to the high swelling degree of L-HPC, and near 100% drug release was achieved using intermediate to lower IND doses. With our dissolution conditions at SI = 0.1, the 5 mg IND dose resulted in optimum AUC due to a lower degree of recrystallization and sustained supersaturation, whereas PCZ demonstrated higher AUC at SI = 0.2 (10 mg).

At lower supersaturation levels (SI = 0.1 and 0.2), PCZ-loaded ASDs showed enough sensibility to produce distinct KSP based on LH-31 and LH-32, where a higher DOS was

followed by a higher AUC (LH-31 > LH-32). In contrast, no appreciable difference in KSP was observed between the two L-HPC grades in the case of IND-loaded ASDs, although ASDs based on LH-31 demonstrated almost double the increase in particle size after hydration compared to LH-32 ASDs. We hypothesize that this may be the trend if water-insoluble polymers are compared above a certain high level of swelling extent.

Different particle sizes of ASD agglomerates were able to produce distinct KSP based on their total surface area. Furthermore, the particle size influence seemed to be reduced as the IND dose was reduced, suggesting that at a sufficiently low dose, the KSPs of different ASD particle sizes may be undistinguishable.

The investigation of well-known polymers for new applications, such as carriers for poorly soluble drugs in ASDs, is an essential task towards the understanding of underlying science and the development of applicable technology. The feasibility of L-HPC as a promising carrier for ASD has been accessed in this regard, where its high swelling extent was shown to be a possible alternative to water-soluble polymers. The switch between these two different categories of polymers in ASDs has yet to be accessed, and its distinct release mechanisms considered, for the optimization of enhanced bioavailability for poorly soluble drugs.

References

1. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Vol. 23, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier Science B.V.; 1997. p. 3–25.
2. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2000;44(1):235–49.
3. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. Vol. 65, *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2013. p. 315–499.
4. Korn C, Balbach S. Compound selection for development - Is salt formation the ultimate answer? Experiences with an extended concept of the “100 mg approach.” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014 Jun 16;57(1):257–63.
5. Serajuddin ATM. Salt formation to improve drug solubility. Vol. 59, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. p. 603–16.

6. Leonardi D, Bombardiere MEE, Salomon CJJ. Effects of benznidazole:cyclodextrin complexes on the drug bioavailability upon oral administration to rats. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2013 Nov 1;62:543–8.
7. Aloisio C, Antimisiaris SG, Longhi MR. Liposomes containing cyclodextrins or meglumine to solubilize and improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Molecular Liquids*. 2017 Mar 1;229:106–13.
8. Frank KJ, Westedt U, Rosenblatt KM, Hölig P, Rosenberg J, Mägerlein M, et al. The amorphous solid dispersion of the poorly soluble ABT-102 forms nano/microparticulate structures in aqueous medium: Impact on solubility. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7:5757–68.
9. Xie T, Taylor LS. Dissolution Performance of High Drug Loading Celecoxib Amorphous Solid Dispersions Formulated with Polymer Combinations. *Pharmaceutical Research*. 2016 Mar 12;33(3):739–50.
10. Pawar J, Tayade A, Gangurde A, Moravkar K, Amin P. Solubility and dissolution enhancement of efavirenz hot melt extruded amorphous solid dispersions using combination of polymeric blends: A QbD approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;88:37–49.
11. Meng F, Meckel J, Zhang F. Investigation of itraconazole ternary amorphous solid dispersions based on povidone and Carbopol. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017 Aug 30;106:413–21.
12. Figueirêdo CBM, Nadvorny D, de Medeiros Vieira ACQ, Soares Sobrinho JL, Rolim Neto PJ, Lee PI, et al. Enhancement of dissolution rate through eutectic mixture and solid solution of posaconazole and benznidazole. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017 Jun 15;525(1):32–42.
13. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. 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* [Internet]. 1995 Mar [cited 2017 Sep 27];12(3):413–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617530>
14. Löbenberg R, Amidon GL. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000 Jul;50(1):3–12.
15. Huang Y, Dai W-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [Internet]. 2014 [cited 2016 May 26];4(1):18–25. Available from: www.elsevier.com/locate/apsb
16. Mirmehrabi M, Rohani S, Perry L. Thermodynamic modeling of activity coefficient and prediction of solubility: Part 2. Semipredictive or semiempirical models. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006 Apr 1;95(4):798–809.

17. Hancock BC, Parks M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research* [Internet]. 2000 Apr [cited 2017 Oct 10];17(4):397–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10870982>
18. Hoffman JD. Thermodynamic driving force in nucleation and growth processes. Vol. 29, *The Journal of Chemical Physics*. American Institute of Physics; 1958. p. 1192–3.
19. Simonelli AP, Mehta SC, Higuchi WI. Dissolution Rates of High Energy Polyvinylpyrrolidone (PVP)-Sulfathiazole Coprecipitates. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1969 May 1;58(5):538–49.
20. Simonelli AP, Mehta SC, Higuchi WI. Dissolution rates of high energy sulfathiazole-povidone coprecipitates II: Characterization of form of drug controlling its dissolution rate via solubility studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1976 Mar 1;65(3):355–61.
21. Goldberg AH, Gibaldi M, Kanig JL. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures III: Experimental evaluation of griseofulvin—succinic acid solid solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1966 May 1;55(5):487–92.
22. Chiou WL, Riegelman S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1969 Dec 1;58(12):1505–10.
23. Augustijns P, Brewster ME. Supersaturating drug delivery systems: Fast is not necessarily good enough. Vol. 101, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. p. 7–9.
24. Sun DD, Lee PI. Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturating Formulations. *The AAPS Journal*. 2015 Nov 3;17(6):1317–26.
25. Sun DD, Lee PI. Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: The effect of rate of supersaturation generation. *Molecular Pharmaceutics*. 2013;10(11):4330–46.
26. Sun DD, Lee PI. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. *Journal of Controlled Release*. 2015 Aug;211:85–93.
27. Guzmán HR, Tawa M, Zhang Z, Ratanabanangkoon P, Shaw P, Gardner CR, et al. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007 Oct 1;96(10):2686–702.
28. Warren DB, Benameur H, Porter CJH, Pouton CW. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. Vol. 18, *Journal of Drug Targeting*. 2010. p. 704–31.
29. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization,

- and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* Sep, 2016 p. 2527–44.
30. Baghel S, Cathcart H, Redington W, O'Reilly NJ. An investigation into the crystallization tendency/kinetics of amorphous active pharmaceutical ingredients: A case study with dipyridamole and cinnarizine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;104:59–71.
 31. Saboo S, Mugheirbi NA, Zemlyanov DY, Kestur US, Taylor LS. Congruent release of drug and polymer: A “sweet spot” in the dissolution of amorphous solid dispersions. *Journal of Controlled Release*. 2019;298(January):68–82.
 32. Sun DD, Lee PI. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers. *Journal of Controlled Release*. 2015 Aug;211:85–93.
 33. Schver GCRM, Lee PI. Combined Effects of Supersaturation Rates and Doses on the Kinetic-Solubility Profiles of Amorphous Solid Dispersions Based on Water-Insoluble Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) Hydrogels. *Molecular Pharmaceutics*. 2018 May 7;15(5):2017–26.
 34. Sun DD, Lee PI. Crosslinked hydrogels—a promising class of insoluble solid molecular dispersion carriers for enhancing the delivery of poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 May 22];4(1):26–36. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221138351300107X>
 35. Zahedi P, Lee PI. Solid molecular dispersions of poorly water-soluble drugs in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007 Mar 1;65(3):320–8.
 36. Sun DD, Ju TCR, Lee PI. Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012 May;81(1):149–58.
 37. Han YR, Lee PI. Effect of Extent of Supersaturation on the Evolution of Kinetic Solubility Profiles. *Molecular Pharmaceutics* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2019 Oct 3];14(1):206–20. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00788>
 38. Sun DD, Lee PI. Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: Nonlinear rate of supersaturation generation regulated by matrix diffusion. *Molecular Pharmaceutics*. 2015 Apr 6;12(4):1203–15.
 39. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. Vol. 105, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2016. p. 2545–55.
 40. Kawashima Y, Takeuchi H, Hino T, Niwa T, Lin TL, Sekigawa F, et al. Low-Substituted Hydroxypropylcellulose as a Sustained-Drug Release Matrix Base or Disintegrant Depending on Its Particle Size and Loading in Formulation. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 1993;10(3):351–5.

41. Takeuchi H, Nagira S, Tanimura S, Yamamoto H, Kawashima Y. Tableting of solid dispersion particles consisting of indomethacin and porous silica particles. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2005;53(5):487–91.
42. Tanaka N, Imai K, Okimoto K, Ueda S, Tokunaga Y, Ibuki R, et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): *In vivo* evaluation. *Journal of Controlled Release*. 2006;112(1):51–6.
43. Majee SB, Das U, Biswas GR. Mixed order drug release kinetics induced by L-HPC LH-11: A new frontier in improved dissolution behavior of solid dispersion tablets of a BCS class 2 drug. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014;5(5):1404–15.
44. Palmeiro-Roldán R, Fonseca-Berzal C, Gómez-Barrio A, Arán VJ, Escario JA, Torrado-Durán S, et al. Development of novel benznidazole formulations: Physicochemical characterization and *in vivo* evaluation on parasitemia reduction in Chagas disease. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;472(1–2):110–7.
45. de la Torre-Iglesias PM, García-Rodríguez JJ, Torrado G, Torrado S, Torrado-Santiago S, Bolás-Fernández F. Enhanced bioavailability and anthelmintic efficacy of mebendazole in redispersible microparticles with low-substituted hydroxypropylcellulose. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;8:1467–79.
46. Fonseca-Berzal C, Palmeiro-Roldán R, Escario JA, Torrado S, Arán VJ, Torrado-Santiago S, et al. Novel solid dispersions of benznidazole: Preparation, dissolution profile and biological evaluation as alternative antichagasic drug delivery system. *Experimental Parasitology*. 2015 Feb 1;149:84–91.
47. Takayama K, Nambu N, Nagai T, Imaizumi H. Dissolution Behavior of Flufenamic Acid dispersed in Cross-linked Insoluble Polyvinylpyrrolidone: Effect of Water-soluble Polymers added as the Third Component. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1982 Oct 25;30(10):3701–10.
48. Carli F, Garbassi F. Characterization of drug loading in crospovidone by x-ray photoelectron spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1985 Sep 1;74(9):963–7.
49. Carli F, Colombo I, Magarotto L, Motta A, Torricelli C. Influence of polymer characteristics on drug loading into crospovidone. *International Journal of Pharmaceutics*. 1986 Nov 1;33(1–3):115–24.
50. Fujii M, Okada H, Shibata Y, Teramachi H, Kondoh M, Watanabe Y. Preparation, characterization, and tableting of a solid dispersion of indomethacin with crospovidone. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005 Apr 11;293(1–2):145–53.
51. Gissinger D, Stamm A. A comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1980;6(5):511–36.
52. Alvarez-Lorenzo C, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A. Evaluation of low-substituted hydroxypropylcelluloses (L-HPCs) as filler-binders for

- direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000 Mar 20;197(1–2):107–16.
53. Hens B, Brouwers J, Corsetti M, Augustijns P. Supersaturation and Precipitation of Posaconazole Upon Entry in the Upper Small Intestine in Humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(9):2677–84.
 54. C. R. M. Schver G, Lee PI. On the usefulness of sink index in characterizing the degree of non-sinkness in dissolution studies. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2021 Jul 4];605:120845. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517321006505>
 55. Gómez-Carracedo A, Alvarez-Lorenzo C, Gómez-Amoza JL, Concheiro A. Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers DSC, TMDSC®: Oscillatory rheometry study. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2003;73(2):587–96.
 56. van Eerdenbrugh B, Raina S, Hsieh YL, Augustijns P, Taylor LS. Classification of the crystallization behavior of amorphous active pharmaceutical ingredients in aqueous environments. *Pharmaceutical Research* [Internet]. 2014 Nov 23 [cited 2020 Jul 7];31(4):969–82. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-013-1216-z>
 57. Baird JA, van Eerdenbrugh B, Taylor LS. A classification system to assess the crystallization tendency of organic molecules from undercooled melts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010 Sep 1;99(9):3787–806.
 58. Schver GCRM, Nadvorny D, Lee PI. 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*. 2020 May 15;581:119292.
 59. Caramella C, Colombo P, Conte U, Ferrari F, Gazzaniga A, LaManna A, et al. A physical analysis of the phenomenon of tablet disintegration. *International Journal of Pharmaceutics*. 1988;44(1–3):177–86.
 60. Khazraji AC, Robert S. Interaction Effects between Cellulose and Water in Nanocrystalline and Amorphous Regions: A Novel Approach Using Molecular Modeling. *Journal of Nanomaterials*. 2013;2013.