

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - *CAMPUS* DE CASCAVEL
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**



**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS
DE DEFERASIROX OBTIDAS POR EXTRUSÃO A QUENTE PARA
AUMENTO DA SOLUBILIDADE**

VANESSA LIRA

CASCAVEL, PR

2019

VANESSA LIRA

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE
DEFERASIROX OBTIDAS POR EXTRUSÃO A QUENTE PARA AUMENTO DA
SOLUBILIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, *Campus* de Cascavel, em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na Área de Concentração em Ciências Farmacêuticas, na Linha de Pesquisa Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luciana Oliveira de Fariña

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Moço Corrêa

CASCADEL, PR

2019

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Lira, Vanessa

Preparação e caracterização de dispersões sólidas de deferasirox obtidas por extrusão a quente para aumento da solubilidade. / Vanessa Lira; orientador(a), Luciana Oliveira de Fariña; coorientador(a), Juliana Moço Corrêa, 2019.

114 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Cascavel, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Ciências Aplicadas à Saúde, 2019.

1. Solubilidade. 2. Perfil de dissolução. 3. Soluplus. 4. Film casting. I. Fariña, Luciana Oliveira de. II. Corrêa, Juliana Moço. III. Título.

VANESSA LIRA

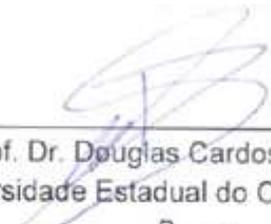
**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE
DEFERASIROX OBTIDAS POR EXTRUSÃO A QUENTE PARA AUMENTO DA
SOLUBILIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, *Campus* de Cascavel, em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, na Área de Concentração em Ciências Farmacêuticas, na Linha de Pesquisa Fármacos e Medicamentos.

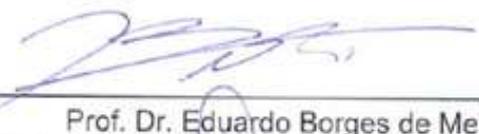
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Luciana Oliveira de Fariña

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Moço Corrêa

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Douglas Cardoso Dragunski
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Banca



Prof. Dr. Eduardo Borges de Melo
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Banca



Prof.^a Dr.^a Luciana Oliveira de Fariña
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Orientadora

CASCADEL, PR

2019

BIOGRAFIA

Vanessa Lira, natural de Assis Chateaubriand, Paraná, Brasil, nasceu em 24 de Dezembro de 1990.

Iniciou a graduação em Farmácia na Pontifícia Universidade Católica do Paraná, *campus* de Toledo, Paraná, no ano de 2010. Durante a graduação, participou de dois projetos de iniciação científica, cujo trabalho, intitulado “Estimativa da toxicidade aguda do extrato aquoso de uvaia (*Eugenia pyriformis*) em ratos Wistar” recebeu uma Menção Honrosa no V Encontro de Pesquisa da PUCPR (EPPUC). Concluiu a graduação no ano de 2014, quando foi agraciada com o prêmio Marcelino Champagnat por ter obtido o melhor desempenho acadêmico do curso de Farmácia de 2014.

Ingressou no Programa de Pós-graduação *stricto sensu* em nível de mestrado em Ciências Farmacêuticas no ano de 2017. Desenvolve projeto experimental de dissertação junto à linha Fármacos e Medicamentos, orientada pela Profa. Dra. Luciana Oliveira de Fariña e coorientada pela professora Dra. Juliana Moço Corrêa.

Atualmente, trabalha como Pesquisadora Pleno no setor de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação – Farmacotécnico, na indústria de medicamentos Prati-Donaduzzi, situada na cidade de Toledo no Paraná.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.

(Arthur Schopenhauer)

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais, meus maiores exemplos,
Dorcelina e Francisco, a minha irmã Daniela
e a meus amigos, por serem meus
motivadores principais para seguir em frente.
Sem vocês não seria possível realizar este
sonho...*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus pelo dom da vida e por ser meu guia. Obrigada por me proporcionar força e sabedoria durante esta caminhada.

Aos meus pais, Francisco e Dorcelina, e a minha irmã Daniela, agradeço todos os ensinamentos, apoio, incentivo e principalmente ao amor. Obrigada por estarem ao meu lado em todos os momentos. Obrigada por tudo o que enfrentaram para garantir minhas vitórias, com certeza, elas são também conquistas de vocês. Amo vocês.

Aos meus amigos, especialmente à minha melhor amiga, Ana Caroline Ritter Nogueira Piazzetta, por ter me apoiado desde o início desta caminhada. Obrigada pela confiança, paciência, amor e por estar sempre ao meu lado e nunca me deixar desanimar.

À minha Orientadora, Prof^a Dr^a Luciana Oliveira de Fariña, agradeço por ter me acolhido nessa etapa acadêmica tão importante. Obrigada por ter confiado em mim e pelo apoio de sempre.

À minha Coorientadora, Prof^a Dr^a Juliana Moço Corrêa, pelas revisões, correções e sugestões.

Ao pesquisador Me. Vinícius Müller, da Prati-Donaduzzi, agradeço pelos ensinamentos, disponibilidade, descobertas compartilhadas e por não medir esforços em ajudar essa pesquisa do início ao fim. Não tenho palavras para agradecer a sua colaboração.

A Fabio Akira Ito, especialista técnico da América do Sul - BASF[®], agradeço pelo conhecimento técnico compartilhado e pela orientação na visita realizada à BASF[®] de Jacareí/SP.

À Prati-Donaduzzi Medicamentos Genéricos, por gentilmente disponibilizar matérias primas, reagentes, solventes, equipamentos analíticos e farmacotécnicos para a presente pesquisa.

Aos colaboradores dos laboratórios de Análises Diferenciais, Dissolução, Físico-Químico e HPLC da Prati-Donaduzzi, obrigada pela disponibilidade e pelo auxílio para a realização das etapas analíticas.

À BASF® de Jacareí/SP, por gentilmente doar o polímero Soluplus® e disponibilizar a extrusora utilizada no desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Douglas Cardoso Dragunski e ao responsável técnico da central analítica (PPGEQ), Leandro Couto Silva, da UNIOESTE, campus de Toledo, pela colaboração e pelo auxílio nas análises de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), bem como pela disponibilização do equipamento.

À aluna de mestrado Ana Caroline Reis Meira e ao Laboratório de Análises Térmicas da UTFPR, Campus Medianeira, pelo auxílio nas análises de Espectroscopia na região de Infravermelho com pastilhas de KBr e pela disponibilização do equipamento.

Ao Instituto de Pesquisa e Aquicultura Ambiental (InPAA), especialmente ao diretor Robie Allan Bombardelli, por disponibilizar nitrogênio líquido para que algumas análises pudessem ser realizadas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNIOESTE, pela oportunidade.

E a todos que, direta ou indiretamente, participaram na execução deste trabalho, expresso aqui meus sinceros agradecimentos.

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE DEFERASIROX OBTIDAS POR EXTRUSÃO A QUENTE PARA AUMENTO DA SOLUBILIDADE

RESUMO

O Deferasirox (DFX) é um potente quelante de ferro oral, comercializado em todo o mundo como terapia de primeira linha para a sobrecarga de ferro relacionada à transfusão de sangue, em pacientes adultos e pediátricos (2 anos de idade ou mais). O DFX comercial apresenta baixa solubilidade e velocidade de dissolução lenta em água, principais limitações na obtenção de uma biodisponibilidade oral adequada. Sendo assim, observa-se a necessidade de se buscar novas alternativas que promovam melhoria na solubilidade do DFX, bem como, na sua taxa de dissolução. A extrusão por fusão a quente, mais conhecida por seu nome em inglês *hot melt extrusion* (HME), representa uma tecnologia para a fabricação de dispersões sólidas, amplamente utilizada, para mitigar problemas relacionados à solubilidade. O polímero Soluplus® (SLP) foi selecionado para o estudo, baseado na sua capacidade de impedir a recristalização do insumo farmacêutico ativo (IFA) e, principalmente, devido à baixa temperatura de transição vítrea, que permite que o IFA seja submetido a temperaturas de processo menores, evitando a degradação. Este excipiente foi projetado para ser usado na extrusão por fusão a quente, solubilizando ativos pouco solúveis em água, com conseqüente aumento da sua biodisponibilidade. Inicialmente, os componentes individuais foram caracterizados por análises térmicas, físico-químicas e óptica. Misturas físicas do fármaco e polímero foram preparadas e submetidas a um estudo para avaliar a capacidade de solubilização entre DFX e SLP, por meio da técnica de *film casting*, a fim de escolher as melhores proporções para teste na extrusora. As proporções 90:10, 75:25 e 60:40 (polímero: ativo) foram submetidas ao processo de extrusão a quente, conduzido em extrusora dupla rosca. O material extrusado foi caracterizado por análises térmicas, físico-químicas, instrumentais e óptica. A proporção 75:25 (DFXHME 75:25) obteve os melhores resultados, tanto em processo quanto nas etapas analíticas. Portanto, ensaios de dissolução e avaliação quantitativa da solubilidade entre DFX e DFXHME 75:25 foram realizados, indicando melhoria da solubilidade em meio tampão fosfato de potássio (TFP) pH 6,8. No ensaio de dissolução, a porcentagem de liberação de DFXHME 75:25 atingiu aproximadamente 95% (~23,6 mg) em 10 minutos, enquanto o DFX puro foi de apenas 43,2% (~10,8 mg). Já no ensaio para avaliação quantitativa da solubilidade, a diferença entre o DFXHME 75:25 e o DFX puro foi de 2,047 mg/mL, representando ~98% no aumento da solubilidade do IFA quando extrusado. Adicionalmente, tal proporção foi avaliada por meio de difratometria de raios-X, após 9 meses de estabilidade em temperatura ambiente e 6 meses em condição acelerada, obtendo resultados positivos relativos à amorfização do fármaco. Dessa forma, o processo de extrusão a quente com o SLP mostrou-se uma alternativa viável e eficiente para proporcionar o aumento da solubilidade e velocidade de dissolução do DFX, mediante a obtenção de uma dispersão sólida amorfa estável.

Palavras-Chave: *film casting*; solubilidade; perfil de dissolução; Soluplus®.

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF DEFERASIROX SOLID DISPERSIONS OBTAINED BY HOT MELT EXTRUSION FOR INCREASED SOLUBILITY

ABSTRACT

Deferasirox (DFX) is an oral iron chelator potent used worldwide as first-line therapy for iron overload related to blood transfusion in adult and pediatric patients (2 years of age or older). Commercial DFX has low solubility and slow dissolution rates in water that limit the attainment of an adequate oral bioavailability. Thus, it is observed the need to find new alternatives that promote improvement in the solubility of DFX, as well as its dissolution rate. Hot melt extrusion is a widely used solid dispersion manufacturing technology to mitigate problems related to solubility. The polymer Soluplus® (SLP) was selected for the study, based on its ability to prevent the recrystallization of the active pharmaceutical ingredient (API) and mainly by the low glass transition temperature, which allows the API to be submitted to lower process temperatures, avoiding degradation. This excipient is designed to be used in hot melt extrusion, solubilizing poorly water-soluble actives, with consequent increase in its bioavailability. Initially, the individual components were characterized by thermal, physicochemical and optical analysis. Physical mixtures of the drug and polymer were prepared and subjected to a study to evaluate the solubility capacity between DFX and SLP by means of the film casting technique in order to choose the best proportions for testing in the extruder. The proportions 90:10, 75:25 and 60:40 (polymer: active) were subjected to the hot melt extrusion (HME) process, conducted in a twin screw extruder. The extruded material was characterized by thermal, physical-chemical, instrumental and optical analysis. The proportion 75:25 (DFXHME 75:25) obtained the best results, both in process and in the analytical stages. Therefore, dissolution tests and quantitative assessment of the solubility between DFX and DFXHME 75:25 were performed, indicating improvement of solubility in potassium phosphate buffer (PPB) pH 6.8. In the dissolution tests, the release percentage of DFXHME 75:25 reached approximately 95% (~23.6 mg) in 10 minutes, while pure DFX was only 43.2% (~10.8 mg). Already in the test for quantitative assessment of solubility, the difference between DFXHME 75:25 and pure DFX was 2.047 mg/mL, representing ~98% increase in API solubility when extruded. Additionally, this proportion was evaluated by X-Ray diffractometry after 9 months of stability at room temperature and 6 months under accelerated conditions, obtaining positive results regarding the amorphization of the drug. Thus, the HME technology with SLP proved to be a viable and efficient alternative to provide increased solubility and dissolution rate of DFX by obtaining a stable amorphous solid dispersion.

Key-Words: dissolution rate; film casting; solubility; Soluplus®.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	1
LISTA DE FIGURAS.....	2
1 INTRODUÇÃO.....	5
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 Geral.....	7
2.2 Específicos.....	7
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	8
1 Estratégias para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis.....	8
1.1 Redução do tamanho de partícula.....	9
1.1.1 Técnicas de Moagem.....	9
1.1.2 Nanosuspensão.....	9
1.2 Engenharia de Cristal.....	10
1.3 Sistemas de Emulsão.....	10
1.4 Complexação.....	11
1.5 Formação de sal.....	11
1.6 Tecnologia de Fluido Supercrítico (FSC).....	12
1.7 Nanoprecipitação.....	12
1.8 Dispersões sólidas.....	13
2 Dispersões sólidas.....	14
2.1 Definição.....	14
2.2 Classificação.....	14
2.3 Métodos de preparação de dispersões sólidas.....	18
2.3.1 Evaporação de solventes.....	19
2.3.2 Fusão.....	20
2.4 Vantagens e Desvantagens.....	21
3 Extrusão a quente (<i>Hot melt extrusion</i>).....	22
3.1 Princípio da técnica.....	22
3.2 Histórico.....	23
3.3 Aplicabilidade da técnica HME.....	24
3.4 Vantagens e Desvantagens.....	25
3.5 Comparativo entre a técnica HME e outras técnicas utilizadas no preparo de dispersões sólidas.....	27

3.6	Equipamento	27
3.6.1	Elementos de transporte e mistura.....	29
3.7	Etapas do processo.....	32
3.7.1	Etapa de alimentação.....	32
3.7.2	Etapa de transporte e fusão	32
3.7.3	Etapa de mistura e modelagem.....	33
3.7.4	Temperatura do processo de extrusão.....	33
4	Deferasirox	33
5	O polímero Soluplus® (SLP) no processo de extrusão	37
6	Produtos comerciais desenvolvidos utilizando a técnica HME	39
4	MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1	Termogravimetria (TGA).....	41
4.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	41
4.3	Infravermelho por transformada de Fourier (IR)	42
4.4	Difração de raios-X (DRX).....	42
4.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	42
4.6	Microscopia óptica com luz polarizada (MOLP)	42
4.7	Análise de umidade e tamanho de partícula	43
4.8	Teor.....	43
4.9	Pré-Formulação: obtenção de <i>films casting</i>	47
4.10	Preparação das dispersões sólidas por extrusão a quente.....	47
4.11	Avaliação quantitativa da solubilidade.....	50
4.12	Ensaio de Dissolução (Aparato IV).....	53
4.13	Estudo de estabilidade do material extrusado.....	56
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1	Caracterização do DFX e do SLP	57
5.1.1	Termogravimetria (TGA).....	57
5.1.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	58
5.1.3	Infravermelho por transformada de Fourier (IR)	60
5.1.4	Difração de raios-X (DRX).....	62
5.1.5	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	63
5.1.6	Microscopia óptica com luz polarizada (MOLP)	64
5.1.7	Análise de umidade e tamanho de partícula	66
5.1.8	Teor.....	66

5.2	Pré-Formulação: obtenção e caracterização de <i>films casting</i>	67
5.3	Preparação das dispersões sólidas por meio da técnica HME.....	69
5.4	Caracterização do material extrusado	73
5.4.1	Termogravimetria (TGA).....	73
5.4.2	Infravermelho por transformada de Fourier (IR).....	75
5.4.3	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	76
5.4.4	Microscopia óptica com luz polarizada (MOLP)	77
5.4.5	Teor e Umidade.....	79
5.4.6	Análise por Difração de Raios-X (DRX).....	79
5.4.7	Avaliação quantitativa da solubilidade.....	80
5.4.8	Ensaio de Dissolução (Aparato IV).....	84
5.5	Estudo de estabilidade do material extrusado	86
6	CONCLUSÃO	88
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Solubilidade de Substâncias.	9
Tabela 2 Tipos de dispersões sólidas.	15
Tabela 3 Análise S.W.O.T. da técnica HME.	26
Tabela 4 Comparação entre técnicas de preparação para dispersões sólidas.	27
Tabela 5 Características físico-químicas do fármaco DFX e dos comprimidos dispersíveis.	34
Tabela 6 Categorias do Sistema de Classificação Biofarmacêutica de fármacos.	36
Tabela 7 Propriedades do Soluplus®.	38
Tabela 8 Produtos comerciais desenvolvidos utilizando fármacos pouco solúveis e suas características.	39
Tabela 9 Amostras testadas no ensaio de dissolução Aparato IV.	54
Tabela 10 Comparativo dos picos de Difração de Raios-X da forma cristalina A de deferasirox, encontrados no presente trabalho (*) e por Mutz (2012) (**).	62
Tabela 11 Característica óptica do DFX após o método de film casting com o polímero SLP, em proporções crescentes.	67
Tabela 12 Formulações utilizadas no processo de extrusão a quente, determinadas pelos resultados obtidos nos <i>films casting</i>	70
Tabela 13 Parâmetros utilizados no processo HME para as formulações avaliadas.	71
Tabela 14 Parâmetros de temperatura utilizados no equipamento durante o processo de extrusão a quente.	71
Tabela 15 Resultados de teor de DFX nos extrusados DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40, obtidos pelo processo HME (n = 2)*.	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Principais métodos para obtenção de dispersões sólidas.....	19
Figura 2 Esquema representando o processo HME.....	23
Figura 3 Diferentes aplicações da técnica HME.....	24
Figura 4 Estrutura da Extrusora para HME.	28
Figura 5 Elemento de transporte e elemento de mistura, respectivamente.	30
Figura 6 Esquema de montagem dos elementos de roscas e sua função no processo de extrusão a quente.....	31
Figura 7 Fórmula estrutural do DFX.	35
Figura 8 Fórmula estrutural do SLP.	38
Figura 9 Extrusora da marca Thermo Scientific Pharm, modelo 11HME.	48
Figura 10 Tela de comando da extrusora.....	48
Figura 11 Configuração das roscas utilizadas no processo de extrusão a quente....	49
Figura 12 Material extrusado saindo pela matriz da extrusora.....	49
Figura 13 Classificador do material extrusado.	50
Figura 14 Curva TGA obtida a 10 °C/min ⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) do DFX.....	57
Figura 15 Curva TGA obtida a 10 °C/min ⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) do SLP.....	58
Figura 16 Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C/min ⁻¹ do DFX.	59
Figura 17 Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C/min ⁻¹ do polímero SLP, enfatizando o evento de T _g	60
Figura 18 Espectro de IR do DFX produzido pelo fabricante MSN.	61
Figura 19 Espectro de IR do SLP, produzido pela BASF®.	61
Figura 20 Difratoograma do DFX (MSN).	62
Figura 21 Difratoograma do SLP (BASF®).	63
Figura 22 Micrografia Eletrônica de Varredura do DFX (A) e do SLP (B), com aumento de 2.000 vezes e 1.000 vezes, respectivamente.....	64
Figura 23 DFX com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).....	65
Figura 24 SLP com aumento de 4 vezes (por microscopia óptica com luz polarizada).	66

Figura 25 <i>Film casting</i> obtido após secagem e aplicação de vácuo, já retirado da placa de teflon, com aspecto translúcido.	68
Figura 26 Difractogramas de Soluplus®, DFXFC 95:5, DFXFC 90:10, DFXFC 75:25, DFXFC 70:30, DFXFC 60:40, DFXMF 95:5, DFXMF 90:10, DFXMF 75:25, DFXMF 70:30, DFXMF 60:40 e Deferasirox.	68
Figura 27 DFXMF 75:25 com aumento de 10 vezes (A) e DFXFC 75:25 com aumento de 4 vezes (B) (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).	69
Figura 28 Extrusados DFXHME 90:10 (A) e DFXHME 75:25 (B), ambos com aspecto translúcido, e extrusado DFXHME 60:40 (C), com aspecto opaco.	72
Figura 29 Curva TGA obtida a 10 °C/min ⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) da formulação DFXHME 90:10.	73
Figura 30 Curva TGA obtida a 10 °C/min ⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) da formulação DFXHME 75:25.	74
Figura 31 Curva TGA obtida a 10 °C/min ⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) da formulação DFXHME 60:40.	74
Figura 32 Espectros de IR do ativo DFX (MSN), do polímero SLP (BASF®) e dos extrusados DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40 obtidos no processo HME.	75
Figura 33 Fórmula estrutural do DFX (A) e do SLP (B), indicando os grupos característicos de cada molécula. Estiramento O-H (1); Estiramento C-H aromático (2); OC=(O) ou éster (3); N-C=(O) ou amida (4).	76
Figura 34 Fotografia de Microscopia Eletrônica de Varredura do extrusado DFXHME 90:10 (A), DFXHME 75:25 (B) e DFXHME 60:40 (C) com aumento de 1.000 vezes.	77
Figura 35 Extrusado DFXHME 90:10 com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).	78
Figura 36 Extrusado DFXHME 75:25 com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).	78
Figura 37 Extrusado DFXHME 60:40 com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).	78
Figura 38 Difractogramas de raios-X (DRX) do DFX, SLP, DFXHME 90:10, DFXHME 60:40 e DFXHME 75:25.	80
Figura 39 Solubilidade intrínseca do DFX puro, do extrusado DFXHME 75:25 e sua mistura física, em diferentes meios, utilizando a técnica <i>shake flask</i> (n = 2).	82

- Figura 40 Médias \pm 95% de intervalo de confiança para as solubilidades intrínsecas (mg/mL) observadas nas amostras DFX Puro, DFXHME 75:25 e Mistura Física 75:25. Letras distintas indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey.....83
- Figura 41 Médias \pm 95% de intervalo de confiança para as quantidades dissolvidas (%) observadas nas amostras DFXHME 75:25, Mistura Física 75:25 e DFX Puro. Valores de F e p para interação Tempo*Amostra referente à anova de medidas repetidas também são apresentados.84
- Figura 42 Difrátogramas de raios-X (DRX) do extrusado DFXHME 75:25 em tempo zero, após 9 meses de estabilidade em temperatura ambiente e 6 meses em estabilidade acelerada.87

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de fármacos administrados por via oral é um grande desafio para a área de pesquisa na indústria farmacêutica, visto que aproximadamente 40% das moléculas candidatas a novos fármacos apresentam baixa solubilidade aquosa, sendo necessário o uso de novas tecnologias para aumento da solubilidade e biodisponibilidade. Nesse cenário, podemos citar algumas estratégias para superar os problemas de biodisponibilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFA), incluindo a adição de tensoativos, a seleção de polimorfos, a diminuição no tamanho de partícula, o uso da nanotecnologia, as dispersões sólidas, entre outras. A técnica das dispersões sólidas é considerada uma das melhores para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis (ALMEIDA, 2009).

Um dos processos utilizados para a obtenção de dispersões sólidas é o *hot melt extrusion* (HME), no qual ocorre a alteração das propriedades físico-químicas do ativo, garantindo maior solubilidade de ativos pouco solúveis em água. Por meio dessa técnica, um polímero é submetido a um processo de extrusão a quente juntamente com o ativo, quando, idealmente, a temperatura funde o polímero, que, por sua vez, solubiliza o ativo. Após a solubilização, o IFA sofre alteração de suas propriedades cristalinas, tornando-se um sólido amorfo ou molecularmente disperso em uma matriz polimérica amorfa. O material é estabilizado no momento em que o extrusado resfria e ocorre um efeito de “congelamento” do sistema, pois, a baixas temperaturas, não há energia suficiente para superar a transição vítrea do polímero, impossibilitando a recristalização do fármaco (SINGH; WORKU; VAN DEN MOOTER, 2011).

Classificado como um fármaco BCS (Sistema de Classificação Biofarmacêutica) classe II (alta permeabilidade, baixa solubilidade), o Deferasirox (DFX, Exjade[®], Novartis), aprovado pelo FDA em novembro de 2005, e pela ANVISA em 2015, apresentado nas concentrações de 125, 250 e 500 mg em comprimidos dispersíveis, é um potente quelante de ferro oral, comercializado em todo o mundo como terapia de primeira linha para a sobrecarga de ferro relacionada à transfusão de sangue, em pacientes adultos e pediátricos (2 anos de idade ou mais) (NOVARTIS, 2018).

O processo de HME é uma tecnologia emergente, pouco explorada e que possibilita uma diversidade de pesquisas. O DFX é um potencial fármaco de estudo, levando em consideração suas características físico-químicas e o possível melhoramento de sua solubilidade por meio dessa técnica. Sendo assim, o

desenvolvimento de formulações que permitem melhorar a solubilidade de DFX é um desafio, visando a diminuir a exposição dos pacientes a doses menores do ativo - que tenham efeito terapêutico semelhante ao dos medicamentos atualmente disponíveis no mercado - bem como a reduzir os custos por parte da indústria farmacêutica.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo preparar e caracterizar dispersões sólidas contendo DFX por meio da técnica HME, a fim de melhorar sua solubilidade e aumentar sua velocidade de dissolução. Também é seu objetivo caracterizar os componentes individuais por diferentes técnicas analíticas instrumentais, realizar o estudo comparativo do perfil de dissolução (aparato IV) entre o DFX puro e o material extrusado, avaliar a solubilidade e realizar o estudo de estabilidade do material extrusado.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Preparação e caracterização de dispersões sólidas contendo o ativo deferasirox (DFX) por meio da técnica de extrusão a quente, a fim de melhorar a sua solubilidade.

2.2 Específicos

- Caracterizar o DFX e o polímero Soluplus[®] (SLP) por meio de análises térmicas, físico-químicas e ópticas;
- Preparar e caracterizar filmes *casting* como pré-formulação;
- Preparar dispersões sólidas contendo o DFX e o SLP, por meio da técnica de extrusão a quente;
- Caracterizar as dispersões obtidas, por meio de análises térmicas, físico-químicas e ópticas;
- Avaliar a melhoria da solubilidade das dispersões sólidas de DFX e SLP, a partir de análises de dissolução e solubilidade;
- Estudo de estabilidade das dispersões de DFX e SLP.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A extrusão por fusão a quente vem sendo utilizada para um amplo espectro de aplicações na indústria farmacêutica, comprovada com robustez em vários sistemas de medicamentos. Algumas das aplicações mais conhecidas envolvem mascaramento de sabor, aumento da solubilidade de compostos pouco solúveis em água, liberação controlada, prolongada e sustentada de drogas e também a preparação de nanopartículas.

O efeito terapêutico de um fármaco depende da sua biodisponibilidade e da solubilidade das moléculas. Portanto, a solubilidade é um dos parâmetros mais importantes para se alcançar a concentração desejada do fármaco na circulação sistêmica, a fim de se obter uma resposta farmacológica.

Além da extrusão por fusão a quente, várias estratégias estão disponíveis para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis e, conseqüentemente, aumentar a sua biodisponibilidade, sendo estas descritas a seguir.

1 Estratégias para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis

A baixa solubilidade aquosa de IFAs é um sério desafio no processo de desenvolvimento de novos medicamentos (GÖKE et al., 2017a). Estima-se que mais de 40% dos produtos comercializados são hidrofóbicos (RITIKA; AGGARWAL, 2012), e que em torno de 70% dos fármacos em desenvolvimento possuem solubilidade limitada (KHADKA et al., 2014). Tais fármacos são classificados de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica como fármacos de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) ou classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade). Diante disso, novas alternativas farmacotécnicas para o aumento da solubilidade de fármacos no desenvolvimento de novos produtos são cada vez mais necessárias (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016).

A nomenclatura utilizada para classificar a solubilidade, em função da quantidade de solvente necessário para dissolver uma grama de determinada substância, é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 Solubilidade de Substâncias.

Termos descritivos	Quantidades aproximadas do solvente, em mililitros, para dissolução de 1 g da substância
Muito Solúvel	Menos de 1
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1.000
Muito pouco solúvel	De 1.000 a 10.000
Praticamente insolúvel	Mais de 10.000

Fonte: ALMEIDA (2009).

1.1 Redução do tamanho de partícula

1.1.1 Técnicas de Moagem

A solubilidade de um fármaco está, muitas vezes, relacionada ao seu tamanho de partícula. Ao se reduzir o tamanho de partícula, há um aumento da área de superfície, melhorando as propriedades de dissolução do fármaco (CHAUMEIL, 1998).

Em geral, são utilizados métodos convencionais de redução do tamanho de partícula, como moagem a jato e martelo (LOH; SAMANTA; HENG, 2015). Porém, essas técnicas de moagem podem produzir apenas partículas grosseiras. Entretanto, partículas em escalas menores podem ser obtidas por técnicas como moagem utilizando jato de ar (micronização) (VIMALSON, 2016), moinho de bolas (KHADKA et al., 2014; LOH; SAMANTA; HENG, 2015) ou meio de moagem (*Media Milling*) (PATRAVALE; DATE; KULKARNI, 2004).

1.1.2 Nanosuspensão

A redução do tamanho de partícula em escala micro ou nano pode aumentar a solubilidade pelo aumento da área superficial da substância, facilitando o contato com a água. Nanosuspensões são dispersões coloidais de partículas nanométricas em meio aquoso, sendo essas partículas estabilizadas por surfactantes e polímeros (RABINOW, 2004). Existem vários métodos para a preparação de nanosuspensões, como a técnica de precipitação (AGRAWAL; PATEL, 2011), a homogeneização em meio aquoso (KECK; MÜLLER, 2006; RECHARLA et al., 2017), a homogeneização em meios não aquosos (KECK; MÜLLER, 2006), os homogeneizadores de jato (SALAZAR; MÜLLER; MÖSCHWITZER, 2014) e a técnica de moagem em meio (GHOSH et al., 2011).

1.2 Engenharia de Cristal

A engenharia de cristal é um método significativamente útil para melhoria da solubilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade de drogas pouco solúveis em água (RITIKA; AGGARWAL, 2012). Existem várias metodologias para a alteração do hábito cristalino, como:

- Polimorfos: o polimorfismo pode ser definido como a capacidade de um elemento ou composto se cristalizar em mais de uma forma cristalina. Polimorfos são diferentes formas cristalinas de fármacos, que podem ter distintas propriedades físico-químicas e atividades biológicas, tais como: prazo de validade, ponto de fusão, solubilidade, morfologia, densidade, biodisponibilidade e eficácia. A ordem de dissolução de diferentes formas sólidas de fármacos segue a sequência amorfo>metaestável>estável (RITIKA; AGGARWAL, 2012).
- Hidratos e solvatos: a combinação na qual moléculas de um solvente são capazes de se empacotar e cristalizar junto a um IFA como componente da sua estrutura cristalina constituem um solvato. Quando o solvente em combinação com a droga é água, o solvato é conhecido como hidrato. Como os hidratos já estão em associação com a água, eles possuem menos energia para a quebra do cristal, quando comparados a formas anidras (RITIKA; AGGARWAL, 2012).
- Cocristais: são materiais cristalinos homogêneos, formados por dois ou mais compostos com proporção estequiométrica definida, estando sólidos em temperatura ambiente (25 °C/1 atm) (BLAGDEN; COLES; BERRY, 2014). Já os cocristais farmacêuticos são formados por um ingrediente ativo e uma molécula atóxica ou por outro IFA, chamado de coformador. As ligações de hidrogênio entre o coformador e as moléculas neutras do fármaco conduzem a formação do cocrystal (GOOD; RODRIGUEZ-HORNEDO, 2009).

1.3 Sistemas de Emulsão

Os sistemas de emulsão têm sido utilizados para aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água. Essa tecnologia é particularmente adequada para encapsular, proteger e liberar, de forma controlada, compostos ativos hidrofóbicos por via oral (CHAKRABORTY et al., 2009). Esse

sistema de distribuição, baseado em emulsão, pode ser dividido em vários tipos, com base no tamanho da emulsão e nas características, tais como microemulsões, nanoemulsões (CHIME; KENECHUKWU; ATTAMA, 2014; ODRIOZOLA-SERRANO; OMS-OLIU; MARTÃ-N-BELLOSO, 2014; ZAMORA; GUAMIS, 2015) e sistemas de liberação auto-emulsionantes (RECHARLA et al., 2017).

1.4 Complexação

A complexação é a interação a nível molecular entre duas ou mais moléculas, para formar uma estrutura “não ligada”, com uma estequiometria bem definida. Esses complexos geralmente não têm forças adesivas trabalhando entre suas moléculas e neles são realizadas interações hóspede-hospedeiro (FRANK, 1975).

Em complexos de inclusão monomolecular, as ciclodextrinas (CDs) são normalmente usadas como uma molécula hospedeira. As ciclodextrinas podem acomodar moléculas hidrofóbicas por sua estrutura de cone truncado, que possui cavidade interior lipofílica, formada por grupos CH_2 , e superfície externa lipofóbica, formada por hidroxilas. As CDs possuem grande quantidade de grupos hidroxila, demonstrando maior solubilidade em água. Além de melhorar a solubilidade dos compostos, outras vantagens de complexação com ciclodextrina são a melhora da estabilidade química, a modificação do sabor e a liberação controlada de drogas (MARQUES, 2010).

Diferentes métodos estão disponíveis para preparar os complexos de inclusão de fármacos pouco solúveis em água com ciclodextrinas (PATIL et al., 2010), como: mistura física (NAKAI et al., 1987), método de amassamento (RECHARLA et al., 2017), método de co-precipitação (MARQUES, 2010), técnica de moagem (RECHARLA et al., 2017), método de secagem por pulverização (MARQUES, 2010), liofilização (MARQUES, 2010; PATIL et al., 2010) e técnica anti-solvente supercrítico (RECHARLA et al., 2017).

1.5 Formação de sal

A solubilidade da droga ionizável pode ser melhorada exponencialmente por alteração no pH do sistema. A droga ionizável deve ser uma base fraca ou um ácido fraco. A formação de sal é o método mais comum e eficaz para o aumento da solubilidade e dissolução de drogas básicas e ácidas (SERAJUDDIN, 2007). Uma

base é, geralmente, ligeiramente solúvel em água, mas se o pH do meio é reduzido pela adição de ácido, a solubilidade da base é melhorada. A razão para esse aumento na solubilidade é que a base é convertida em um sal, que é relativamente solúvel em água. Da mesma maneira, a solubilidade de um ácido fracamente solúvel é melhorada se o pH for aumentado com a adição de uma base, sendo este também convertido em um sal. A um determinado pH, a solubilidade de uma droga é constante (RITIKA; AGGARWAL, 2012).

1.6 Tecnologia de Fluido Supercrítico (FSC)

Os fluidos supercríticos (FSCs) possuem propriedades tanto de líquidos quanto de gases, isto é, a sua compressibilidade é como a de um gás, a densidade e a viscosidade são semelhantes a de um líquido e a difusividade é maior do que a de líquidos (KUMAR; JOHNSTON, 1988). Além disso, a densidade e outras propriedades físicas (como constante dielétrica e polaridade) podem ser modificadas alterando a pressão da operação, a temperatura, ou ambos, em torno dos pontos críticos. Devido à sua alta pressão e a altas temperaturas, os FSCs exibem maiores capacidades de solvatação do que os líquidos normais (MATSON; PETERSEN; SMITH, 1987). O dióxido de carbono supercrítico é o FSC, mais comumente utilizado devido à sua baixa temperatura crítica ($T_c = 31,10 \text{ }^\circ\text{C}$) e à pressão ($P_c = 7,3 \text{ MPa}$). Não é tóxico, possui baixo custo, está prontamente disponível e é um solvente alternativo para muitos solventes perigosos (RECHARLA et al., 2017).

Técnicas comuns são utilizadas para preparar partículas pela tecnologia de FSC, a exemplo da rápida expansão de soluções supercríticas (RESS) (JUNG; PERRUT, 2001), da precipitação com anti-solvente supercrítico (RECHARLA et al., 2017) e da dispersão de solução aumentada por fluido supercrítico (RECHARLA et al., 2017).

1.7 Nanoprecipitação

Também conhecida como técnica de deslocamento de solvente, a nanoprecipitação é um método simples, fácil, menos complexo, comparativamente mais barato, menos consumidor de energia e com maior facilidade de produzir nanopartículas de fármacos pouco solúveis em água por inserção ou mistura de uma solução de droga com um anti-solvente (HITANGA et al., 2015). Nesse método de

precipitação líquido-líquido, primeiramente, o fármaco e o polímero são dissolvidos em solução orgânica (solvente), em seguida, a solução é misturada em uma solução aquosa de água sob a influência de sonicação ou agitação. As nanopartículas são obtidas como dispersões na solução de água. Baseia-se na emulsificação espontânea da fase orgânica interna contendo a droga dissolvida, polímero, e solvente orgânico na fase externa aquosa. A técnica de nanoprecipitação envolve a precipitação do polímero a partir de uma solução orgânica e da difusão do solvente orgânico no meio aquoso (GALINDO-RODRIGUEZ et al., 2004). Esse é um método eficiente para nanoencapsular fármacos lipofílicos, devido à miscibilidade do solvente com a fase aquosa (EZHILARASI et al., 2013).

1.8 Dispersões sólidas

A taxa de absorção da droga administrada por via oral é diretamente proporcional à sua taxa de dissolução em fluidos gastrointestinais. Dispersões sólidas com carreadores solúveis em água é uma estratégia atraente para melhorar a taxa de dissolução de substâncias bioativas pouco solúveis em água. Dispersão sólida é um grupo de produtos sólidos que consiste de uma matriz hidrofílica e um composto hidrofóbico. A substância hidrofóbica pode ser dispersa em uma matriz amorfa (KAUR et al., 2012).

As dispersões sólidas amorfas são mais adequadas para aumentar a solubilidade da droga, pois a taxa de dissolução e solubilidade de compostos de forma amorfa são maiores que as correspondentes formas cristalinas. No entanto, a rápida dissolução leva à supersaturação da droga, seguida de precipitação, portanto, a forma amorfa da droga é mais propensa à recristalização (LEE et al., 2014).

Diferentes técnicas são utilizadas para a preparação de dispersões sólidas, tais como, método de evaporação de solvente, método de co-precipitação, método de fusão, método de extrusão a quente, método de secagem por pulverização e liofilização (RECHARLA et al., 2017).

Uma vez que o objetivo do presente trabalho foi a preparação e a caracterização de dispersões sólidas de DFX, tal estratégia será mais aprofundada a seguir.

2 Dispersões sólidas

2.1 Definição

A dispersão sólida foi definida por Chiou e Riegelman (1971) como “uma dispersão envolvendo a formação de misturas eutéticas de drogas com carreadores solúveis em água por fusão de suas misturas físicas”. O termo dispersão sólida se refere à dispersão de um ou mais IFAs em um carreador inerte ou em uma matriz no estado sólido, podendo essa matriz ser amorfa ou cristalina, já que a dispersão sólida pode ser preparada pelo método de fusão, solvente ou fusão-solvente. Assim que a dispersão sólida for exposta a meios aquosos e o carreador for dissolvido, a droga é liberada na forma de partículas coloidais muito finas (HANCOCK; ZOGRAFI, 1997).

Com base em seu arranjo molecular, diferentes tipos de dispersões sólidas (SDs) podem ser caracterizadas, sendo que algumas combinações podem ser encontradas na mesma amostra, ou seja, algumas moléculas estão presentes em aglomerados (*clusters*), enquanto outras estão molecularmente dispersas. Diferentes métodos de preparação podem gerar os mesmos subtipos, bem como, métodos semelhantes podem resultar em subtipos diferentes. Isso se explica pelo fato de que dispersões sólidas devem preferencialmente ser denominadas frente ao seu arranjo molecular. Além do mais, não é o método de preparação que dita as propriedades das dispersões sólidas, mas sim o seu arranjo molecular. Portanto, é essencial utilizar termos que indicam o arranjo molecular na dispersão sólida (KATARIYA; PATIL, 2013).

2.2 Classificação

Com base no arranjo molecular, as dispersões sólidas podem ser classificadas em seis tipos diferentes, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2 Tipos de dispersões sólidas.

Tipo de Dispersão Sólida		Matriz*	Fármaco**	Observações	Nº de fases
I	Eutética	C	C	Primeiro tipo de dispersão sólida.	2
II	Precipitações amorfas em matriz cristalina	C	A	Difícilmente encontradas.	2
III	Soluções sólidas				
	Soluções sólidas contínuas	C	M	Miscíveis em todas as composições; em nenhum momento preparadas.	1
	Soluções sólidas descontínuas	C	M	Parcialmente miscíveis; 2 fases, (ainda que apresentem o fármaco molecularmente disperso)	2
	Soluções sólidas substituintes	C	M	Diâmetro molecular do fármaco (soluto) possui diferença de menos de 15% do diâmetro da matriz (solvente). Nesse caso, o fármaco e a matriz são substituintes. Podem ser contínuas ou descontínuas. Se descontínuas: 2 fases (apesar de fármaco molecularmente disperso).	1 ou 2
	Soluções sólidas intersticiais	C	M	Diâmetro molecular do fármaco (soluto) menor que 59% do diâmetro da matriz (solvente). Comumente apresenta miscibilidade limitada, descontínua. Exemplo: Fármaco em interstícios helicoidais de PEG.	2
IV	Suspensão vítrea	A	C	Tamanho de partícula da fase dispersa dependente da taxa de arrefecimento/evaporação. Obtida após cristalização do fármaco em matriz amorfa.	2
V	Suspensão vítrea	A	A	Tamanho de partícula da fase dispersa dependente da taxa de arrefecimento/evaporação.	2
VI	Solução vítrea	A	M	Requer miscibilidade/solubilidade sólida. Formação de complexos após rápido arrefecimento/evaporação durante a preparação.	1

Fonte: Adaptado de DHIRENDRA et al. (2009).

*: A: matriz no estado amorfo; C: matriz no estado cristalino.

** : A: fármaco disperso na matriz como *cluster* amorfo; C: fármaco disperso como partículas cristalinas na matriz; M: fármaco molecularmente disperso através da matriz.

As misturas eutéticas são preparadas pela solidificação rápida do material fundido, constituído por dois componentes que demonstram completa miscibilidade líquida, porém, péssima solubilidade sólido-sólido. Termodinamicamente, esse sistema é uma mistura física de seus dois componentes cristalinos. Assim, o padrão de difração de raios X de um eutético constitui um composto aditivo dos dois componentes (DOGRA; DHYANI; JUYAL, 2015).

As precipitações amorfas em matriz cristalina são um tipo de dispersão sólida, que se difere da mistura eutética pelo fato de que o fármaco é precipitado em uma forma amorfa. Em uma mistura eutética simples, o fármaco é precipitado em uma forma cristalina (SEKIGUCHI; OBI, 1961).

Em uma solução sólida, os dois componentes cristalizam juntos em um sistema homogêneo monofásico. O tamanho de partícula do fármaco na solução sólida é reduzido ao seu tamanho molecular. Dessa forma, uma solução sólida pode alcançar uma taxa de dissolução mais rápida que uma mistura eutética correspondente. De acordo com a extensão da miscibilidade dos dois componentes, as soluções sólidas podem ser classificadas como contínuas ou descontínuas. Em soluções sólidas contínuas, os dois componentes são miscíveis no estado sólido em todas as proporções. Soluções sólidas descontínuas existem em extremos de composição (LEUNER; DRESSMAN, 2000; SEKIGUCHI; OBI; UEDA, 1964).

A solução vítrea é um sistema vítreo homogêneo, em que o soluto se dissolve em um carreador vítreo. A suspensão vítrea se refere a uma mistura na qual as partículas precipitadas são suspensas em um solvente vítreo. O estado vítreo é caracterizado pela transparência e fragilidade abaixo da temperatura de transição vítrea. Os vidros não possuem pontos de fusão acentuados, mas sim amolecem progressivamente no aquecimento. A energia da rede, que representa uma barreira à dissolução rápida, é muito menor nas soluções vítreas do que nas soluções sólidas (LEUNER; DRESSMAN, 2000; SEKIGUCHI; OBI, 1961).

Dependendo do estado físico do carreador que é amorfo ou cristalino, as dispersões sólidas podem ser divididas em várias categorias (BHATNAGAR et al., 2014; LI, BIN et al., 2013; ONOUE et al., 2014).

A primeira descrição de dispersões sólidas foi feita por Sekiguchi e Obi (1961). Eles notaram que a formulação de misturas eutéticas melhorava a taxa de liberação do fármaco e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de fármacos fracamente solúveis em água.

Na mesma década, várias dispersões sólidas foram descritas usando fármacos fracamente solúveis em água, como sulfatiazol (SEKIGUCHI; OBI, 1961) e cloranfenicol (SEKIGUCHI; OBI; UEDA, 1964), usando ureia como veículo altamente solúvel em água. Essas dispersões sólidas promoveram uma liberação mais rápida e uma maior biodisponibilidade, se comparadas às formulações convencionais dos mesmos fármacos. O menor tamanho das partículas e a melhor molhabilidade da droga consistiram nas principais razões para as melhorias observadas na biodisponibilidade.

Posteriormente, foram desenvolvidos sistemas de dispersão sólida, contendo manitol como veículo, preparando soluções sólidas por meio de dispersões moleculares, em vez de usar misturas eutéticas (LEUNER; DRESSMAN, 2000). As melhorias observadas foram atribuídas à dissolução mais rápida do carreador, liberando microcristais ou partículas de drogas (GOLDBERG et al., 1966). Essas dispersões sólidas, que podem ser concebidas como dispersões sólidas de primeira geração, foram preparadas utilizando veículos cristalinos.

Carreadores cristalinos incluem ureia (GOLDBERG et al., 1966; SEKIGUCHI; OBI, 1961; SEKIGUCHI; OBI; UEDA, 1964) e açúcares (KANIG, 1964), que foram os primeiros carreadores a serem empregados em dispersões sólidas. Eles possuem a desvantagem de formar dispersões sólidas cristalinas que eram termodinamicamente mais estáveis e não liberavam a droga tão rapidamente quanto as amorfas.

No final dos anos sessenta (CHIOU; RIEGELMAN, 1969; SIMONELLI; MEHTA; HIGUCHI, 1969), foi observado que dispersões sólidas, em que a droga era mantida no estado cristalino, poderiam não ser tão eficazes quanto as amorfas, porque as primeiras eram termodinamicamente mais estáveis (CHIOU; RIEGELMAN, 1969; SIMONELLI; MEHTA; HIGUCHI, 1969). Portanto, uma segunda geração de dispersões sólidas apareceu, contendo carreadores amorfos em vez de cristalinos. De fato, as dispersões sólidas mais comuns não utilizam carreadores cristalinos, mas sim amorfos. Nesse último, os fármacos são molecularmente dispersos de forma irregular dentro de um carreador amorfo, que geralmente são polímeros.

Os carreadores poliméricos têm sido os mais bem sucedidos para dispersões sólidas, porque são capazes de originar dispersões sólidas amorfas. Eles são divididos em polímeros totalmente sintéticos e polímeros baseados em produtos naturais. Polímeros totalmente sintéticos incluem povidona (PVP) (KARAVAS; GEORGARAKIS; BIKIARIS, 2006; SIMONELLI; MEHTA; HIGUCHI, 1969), polietilenoglicóis (PEG) (URBANETZ, 2006) e polimetacrilatos (HUANG et al., 2006).

Os polímeros naturais são compostos principalmente por derivados de celulose, tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (OHARA et al., 2005), etilcelulose (OHARA et al., 2005) ou hidroxipropilcelulose (KARAVAS et al., 2006) ou derivados de amido, como ciclodextrinas (RODIER et al., 2005).

As dispersões sólidas amorfas contribuem para o aumento da solubilidade e biodisponibilidade dos fármacos por atingirem a concentração supersaturada, mantendo-a por tempo suficiente para que o medicamento seja absorvido no trato gastrointestinal. Esse princípio foi denominado efeito “mola e paraquedas”, pois refere-se a uma solubilização rápida do fármaco, atingindo a concentração supersaturada, com uma precipitação retardada, como uma queda de paraquedas (ASSIS, 2017).

Embora as dispersões sólidas amorfas possam aumentar a taxa de liberação do fármaco, o estado subsequente de supersaturação de IFAs pode causar a precipitação dos IFAs e a diminuição da concentração do fármaco, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, prejudicando a sua biodisponibilidade (URBANETZ, 2006). O IFA também pode recristalizar-se no processo de preparação (arrefecimento ou remoção do solvente) e ainda durante o armazenamento (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Diante disso, nas dispersões sólidas de terceira geração, os agentes tensoativos foram introduzidos como carreadores ou aditivos, apresentando melhora significativa nos problemas citados acima, como precipitação e recristalização (VASANTHAVADA et al., 2004). Esses sistemas possuem uma taxa de dissolução melhorada, bem como um maior grau de biodisponibilidade e uma melhor estabilidade devido à inclusão da atividade superficial (DOGRA; DHYANI; JUYAL, 2015; MISHRA et al., 2015).

2.3 Métodos de preparação de dispersões sólidas

As dispersões sólidas podem ser obtidas por meio de vários métodos. Os principais estão descritos na Figura 1.

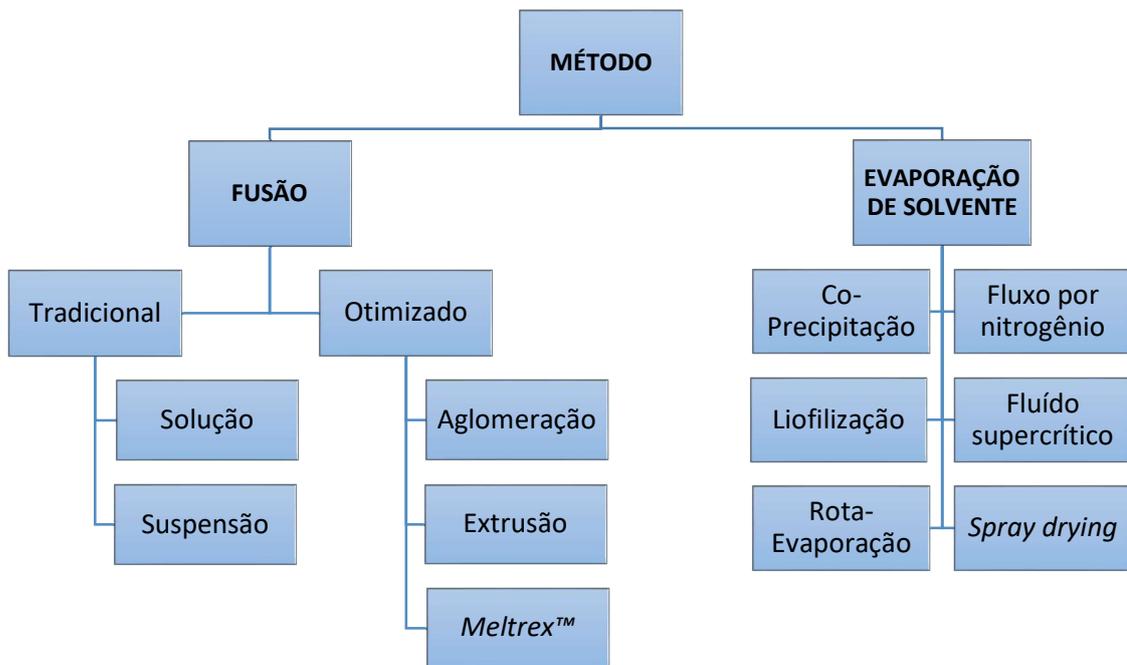


Figura 1 Principais métodos para obtenção de dispersões sólidas.
 Fonte: Adaptado de VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA (2007).

2.3.1 Evaporação de solventes

O método de evaporação de solventes é uma maneira simples de produzir dispersões sólidas amorfas. Esse processo consiste na solubilização do fármaco e do carreador em um solvente comum, que depois é evaporado, gerando um resíduo sólido. A mistura a nível molecular é preferível, pois resulta em ótimas propriedades de dissolução. Mesmo que não aconteça a degradação térmica do fármaco e/ou carreador polimérico, o método apresenta desvantagens, como a utilização de solventes, sendo sua maioria tóxica e prejudicial ao meio ambiente; a dificuldade em encontrar um solvente que solubilize tanto o fármaco lipossolúvel quanto o carreador hidrossolúvel (DHIRENDRA et al., 2009; LEUNER; DRESSMAN, 2000; SETHIA; SQUILLANTE, 2003); e o desafio em evitar a separação de fases, como a cristalização de qualquer fármaco ou matriz durante a remoção do solvente (GHULE et al., 2018).

Dentre os métodos de evaporação de solventes, os mais usualmente utilizados nas indústrias farmacêuticas são o *spray drying* e a liofilização.

O processo de transformar líquido em um produto sólido em uma única etapa, conhecido como *spray drying*, permitiu ampla aplicação na indústria de alimentos, farmacêutica, química e de nanotecnologia. O princípio é simples e consiste na pulverização de um líquido em uma corrente de ar quente que, em momentos, evapora e seca as gotículas e, em sequência, age separando e coletando as partículas sólidas

da corrente de ar. É um processo muito rápido e o contato com a corrente de ar quente é curto (WISNIEWSKI, 2015).

A liofilização consiste em três etapas, ou seja, congelamento, secagem primária e secagem secundária. Durante o congelamento, a maior parte da água é removida, formando um concentrado congelado de fármaco e carreador. Quando a pressão no interior da câmara é reduzida, o gelo começa a sublimar, constituindo a secagem primária. Na secagem secundária, elevadas temperaturas e baixas pressões são usadas para remover a água do concentrado congelado. A secagem primária é a mais longa das três etapas, sendo necessária sua otimização para reduzir tempo, custos e recursos (GHULE et al., 2018).

As vantagens da liofilização é que o fármaco é sujeito ao estresse térmico mínimo durante a formação da dispersão sólida e que o risco de separação de fase é minimizado assim que a solução é vitrificada (MIR; KHAN, 2017).

2.3.2 Fusão

O método de fusão foi o primeiro descrito por Sekiguchi e Obi, no início da década de 1960. Leuner e Dressman (2000) usaram-no para descrever o método de fusão como o método *hot melt*. Neste método, ocorre a fusão da mistura de fármaco e carreador, e ambos são resfriados bruscamente em seguida. Após a trituração da massa resultante, obtém-se a dispersão sólida. O aquecimento resulta na supersaturação, e o rápido resfriamento do material fundido leva ao aprisionamento do fármaco na matriz carreadora solidificada. Por esse motivo, as estruturas das dispersões sólidas obtidas serão influenciadas pelo grau de supersaturação e pela taxa de resfriamento (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

A obtenção de dispersões sólidas pelo método de fusão pode ocorrer por três métodos otimizados: aglomeração, *Meltrex*[®] ou extrusão.

A técnica de aglomeração é realizada por meio do aquecimento do IFA, do polímero e dos demais excipientes a uma temperatura que compreende o intervalo de fusão do polímero ou acima deste. Essa técnica permite a preparação de dispersões sólidas por meio de misturadores de alto cisalhamento convencionais (*High Shear Mixer*) (SEO et al., 2003).

Meltrex[®] é uma técnica patenteada, em que se utiliza um extrusora de rosca especial e dois funis independentes, em uma ampla faixa de temperatura. Essa técnica permite que o fármaco permaneça durante um curto período de tempo na

extrusora, evitando o estresse oxidativo do IFA e um fluxo contínuo de temperatura (BREITENBACH; LEWIS, 2008).

O processo de extrusão consiste na fusão do fármaco e do polímero previamente misturados, em alta velocidade de rotação, por um curto período de tempo (POUTON, 2006). O extrusado obtido é resfriado e, em seguida, moído (VAN DEN MOOTER et al., 2006). Essa técnica é também conhecida como *hot melt extrusion* (HME) e será detalhada adiante.

2.4 Vantagens e Desvantagens

As dispersões sólidas apresentam como vantagem a obtenção de partículas com tamanho reduzido, com molhabilidade aumentada, com maior porosidade e amorfas (KATARIYA; PATIL, 2013).

- Tamanho de partícula: dispersões moleculares, como dispersões sólidas, representam o último estado na diminuição do tamanho de partícula e, após a dissolução da matriz, o fármaco se encontra molecularmente disperso no meio. As dispersões sólidas favorecem a criação de uma ampla área de superfície, tendo como resultado o aumento da taxa de dissolução e, conseqüentemente, biodisponibilidade melhorada (KATARIYA; PATIL, 2013);
- Molhabilidade: uma grande contribuição para o aumento da solubilidade do fármaco está relacionada à molhabilidade do fármaco em dispersões sólidas (KAKUMANU; BANSAL, 2004). Foi observado que mesmo carreadores sem qualquer atividade de superfície, como a ureia, melhoraram a molhabilidade do fármaco (MORRIS; KNIPP; SERAJUDDIN, 1992). Carreadores com atividade de superfície, como o ácido cólico e sais biliares, quando utilizados, podem aumentar significativamente a propriedade de molhabilidade do fármaco. Além disso, os carreadores podem influenciar no perfil de dissolução do fármaco por dissolução direta ou efeitos de co-solvente (SEKIGUCHI; OBI, 1961);
- Porosidade: as partículas em dispersões sólidas têm sido encontradas com grau superior de porosidade. Tal fato é também dependente das propriedades do carreador. Por exemplo, dispersões sólidas compostas por polímeros lineares resultam em partículas mais porosas e maiores

do que aquelas que contêm polímeros reticulares e, portanto, resultam em uma maior taxa de dissolução. O aumento da porosidade das partículas da dispersão sólida também acelera o perfil de liberação do fármaco (KATARIYA; PATIL, 2013);

- Estado amorfo: fármacos cristalinos fracamente solúveis em água, quando convertidos para o estado amorfo, aumentam sua solubilidade. O aumento da liberação do fármaco geralmente pode ser alcançado usando o fármaco em seu estado amorfo, porque nenhuma energia é necessária para quebrar a treliça de cristal durante o processo de dissolução (TANAKA et al., 2006).

As limitações dessa tecnologia têm sido uma desvantagem para a comercialização de dispersões sólidas, as quais incluem dificuldade de reprodutibilidade das características físico-químicas, dificuldade em incorporar dentro de formas de dosagem, *scale-up* do processo de fabricação, e estabilidade do fármaco e do veículo (KATARIYA; PATIL, 2013).

3 Extrusão a quente (*Hot melt extrusion*)

3.1 Princípio da técnica

Ao longo de muitas décadas, a fraca solubilidade de IFAs tem sido um dos principais obstáculos para o desenvolvimento de métodos mais eficientes para a liberação de fármacos. Para superar esse desafio, várias estratégias foram propostas na literatura (ALAM et al., 2012; GÖKE et al., 2017b; WEN; JUNG; LI, 2015). Entre essas estratégias, a extrusão por fusão a quente representa uma tecnologia de fabricação farmacêutica, amplamente utilizada por pesquisadores acadêmicos e industriais, para mitigar problemas relacionados à solubilidade de IFAs (REPKA et al., 2018).

O processo de extrusão por fusão a quente, mais conhecido por seu nome em inglês *hot melt extrusion* (HME), é um processo utilizado na fabricação de dispersões sólidas e em formas farmacêuticas inovadoras (KOLTER; KARL; GRZYCKE, 2012).

HME é uma técnica de processamento eficaz para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água, por meio da dispersão do fármaco em um carreador polimérico e da formação de uma dispersão sólida amorfa (LUO et al., 2013; SATHIGARI et al., 2012). No processo HME, a droga é pré-misturada com um polímero termoplástico e outros excipientes, e então a mistura é carregada para dentro

de uma extrusora de rosca única ou dupla. A extrusora fornece duas forças na mistura, uma é o calor, e a outra é a força de cisalhamento produzida pelas roscas. Assim, a mistura com o fármaco e o polímero é derretida e, novamente, misturada. Posteriormente, o material fundido é forçado para fora da matriz e processado por equipamentos de processamento a jusante, em diferentes formas de dosagem, tais como: comprimidos moldados por injeção (QUINTEN et al., 2009), comprimidos perfurados (YANG et al., 2008), películas (PALEM et al., 2013), péletes (SCHILLING et al., 2010) ou grânulos (ROBINSON; MCGINITY, 2000).

O processo pode ser dividido em várias etapas, envolvendo a alimentação da extrusora, a mistura, o aquecimento do material, o transporte, a degaseificação e finalmente a moldagem do material, pressionando-o através do orifício de saída. Cada uma dessas etapas pode ser controlada e afetam as propriedades finais do produto (STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015).

A Figura 2 apresenta um esquema do processo de fabricação de dispersão sólida por HME.

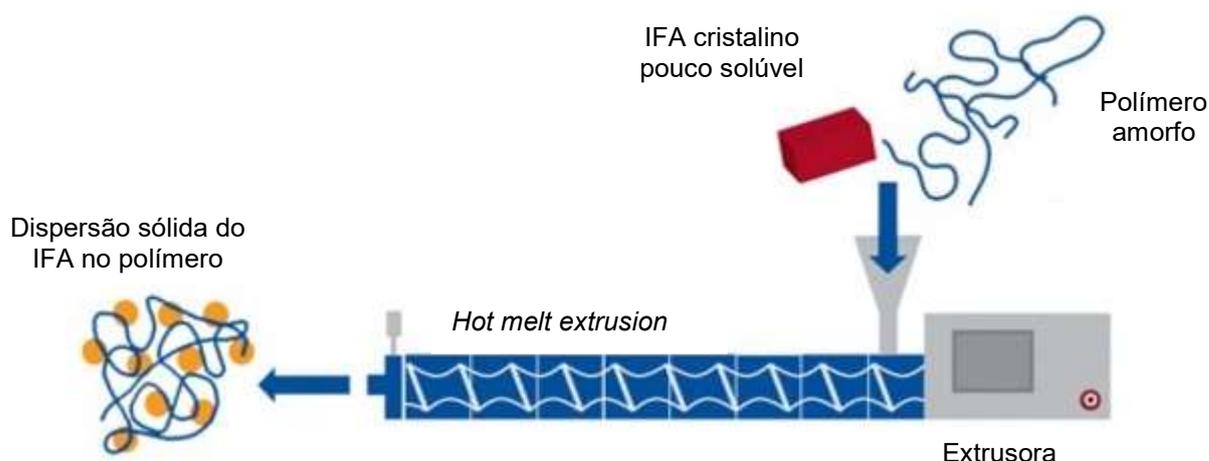


Figura 2 Esquema representando o processo HME.
Fonte: Adaptado de KOLTER; KARL; GRYCZKE (2012).

3.2 Histórico

Desde a década de 1930, a extrusão por fusão a quente encontrou seu lugar como um processo estabelecido em indústrias alimentícias e de plásticos (GOERTZ, 1992). A técnica HME foi utilizada pela primeira vez em 1980 e, a partir de então, ela surgiu como uma potente tecnologia de processamento para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, em que o IFA é disperso em matrizes poliméricas.

Nesse contexto, tem sido demonstrado que as formulações utilizando essa técnica podem promover uma liberação controlada, sustentada e direcionada de fármacos e uma biodisponibilidade melhorada de drogas pouco solúveis. Vários aspectos da técnica HME têm sido amplamente revisados. Além disso, o número de patentes baseadas em HME tem crescido nas últimas décadas (BREITENBACH, 2002).

3.3 Aplicabilidade da técnica HME

A versatilidade da HME para várias estratégias de liberação de medicamentos, tais como aplicações transdérmicas (ALBARAHMIEH; QI; CRAIG, 2016), funções bio-adesivas (PALEM et al., 2016), implantes (COSSÉ et al., 2017), formulações orodispersíveis (PIMPARADE et al., 2017), pellets, sistemas gastrorreceptores (VO et al., 2016), nanopartículas lipídicas (BHAGURKAR; REPKA; MURTHY, 2017; PATIL et al., 2015), e outras aplicações (Figura 3), o tornaram uma tecnologia que está pronta para mudar todo o paradigma da pesquisa e fabricação da indústria farmacêutica. Um dos usos mais significativos da HME é a melhoria da solubilidade de fármacos pouco solúveis, obtidos via triagem combinatória avançada e de alto rendimento (REPKA et al., 2018).

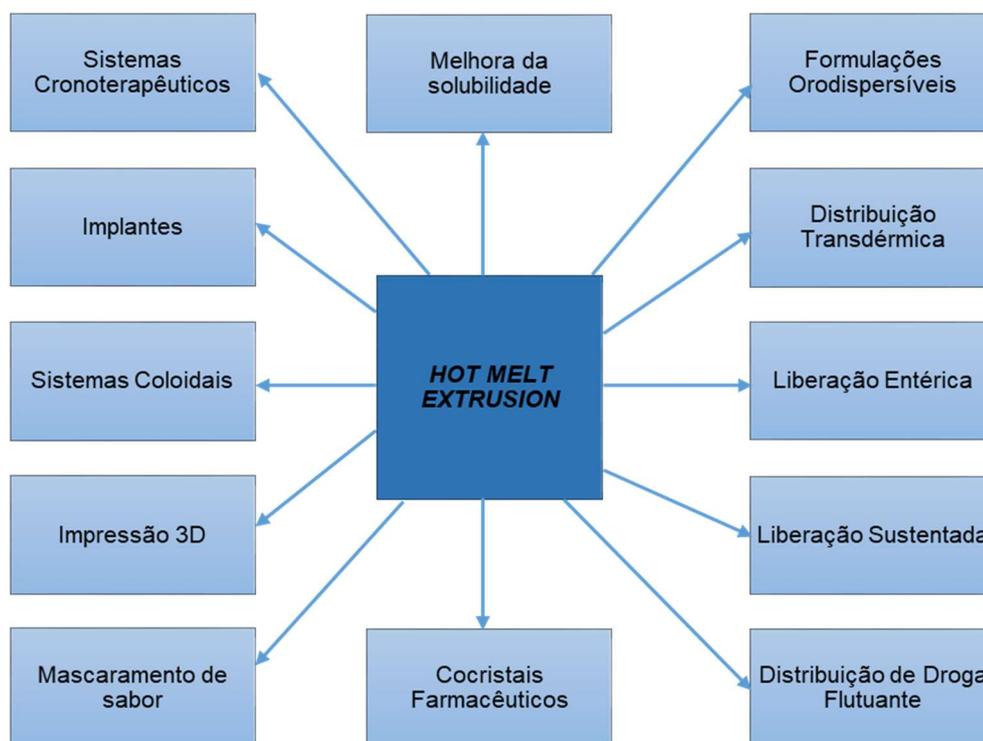


Figura 3 Diferentes aplicações da técnica HME.
Fonte: Adaptado de REPKA et al. (2018).

3.4 Vantagens e Desvantagens

HME pode ser considerada uma técnica ótima para o processamento de materiais altamente viscosos sem usar solventes e, portanto, tem sido amplamente reconhecida como uma tecnologia verde (SARODE et al., 2013). A configuração do parafuso HME pode ser altamente personalizada para adequar seu cisalhamento com base nos requisitos da formulação (HASER et al., 2017; MOROTT et al., 2015). A alta eficiência da mistura distributiva e dispersiva também permite o contato entre várias moléculas químicas em altas frequências, sem usar solventes que promovem a formação de espécies de co-cristais de sal (LI, SHU et al., 2016; LIU; ZHOU; ZHANG, 2017). A aplicação de técnicas de *Quality by Design* (QbD) e de monitoramento em tempo, reutilizando estratégias de tecnologia analítica de processo (TAP), permitem o desenvolvimento da HME como uma plataforma de manufatura contínua (ISLAM et al., 2014; TIWARI; PATIL; REPKA, 2016), que pode ser usada para uma liberação de fármacos mais eficiente e melhor controlada. Essa plataforma também oferece muitos benefícios industriais, uma forma de redução de mão de obra, menor tempo de operação, menores investimentos, menores instalações e instrumentação (BHAGURKAR et al., 2016).

A tecnologia HME dispõe de inúmeras vantagens em relação aos tradicionais métodos de microencapsulação baseados em emulsão: menos etapas de processamento, tempo de processo reduzido, operação contínua, ausência de solventes ou água durante o processamento e mistura superior (REPKA et al., 2007). Além disso, proporciona o aumento da taxa de dissolução e biodisponibilidade de fármacos, bem como o mascaramento de sabor (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012). Também, embora a HME seja frequentemente usada como um processo em lote, ela pode ser adaptada para a fabricação contínua (DJURIC; KLEINEBUDDE, 2008). Além disso, a gama de aplicações inovadoras que utilizam essa técnica está em expansão.

Recentemente, a HME foi usada com sucesso para encapsular e dispersar homoganeamente nanocristais de fase líquida na massa fundida do polímero, como um processo de uma etapa (KHINAST; BAUMGARTNER; ROBLEGG, 2013). De contraste, a HME é um processo térmico, podendo comprometer a integridade do IFA ou a estabilidade do polímero, especialmente quando estes são moléculas sensíveis ao calor e/ou ao cisalhamento (SINGHAL; LOHAR; ARORA, 2011).

O processo requer entrada de alta energia proveniente das forças de cisalhamento usadas, combinadas com altas temperaturas e, além disso, requer

propriedades de fluxo do material adequadas para processamento. Esses requisitos limitam o processo para um número restrito de polímeros disponíveis. Em conjunto, a HME está alcançando um importante e desafiador papel na ciência da formulação (SINGHAL; LOHAR; ARORA, 2011).

A Tabela 3 apresenta um resumo das particularidades da técnica HME por meio de uma Análise S.W.O.T., do inglês *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*, aqui traduzida como Forças/Vantagens, Fraquezas/Desvantagens, Oportunidades e Ameaças. Nota-se um forte crescimento de aplicação da técnica HME, mesmo com possíveis fatores interferentes, como a degradação térmica do API e/ou carreador frente às temperaturas de processamento, a recristalização do API ao longo do tempo, e a reprodutibilidade dos produtos pela HME. No entanto, esses problemas podem ser minimizados pela redução das temperaturas de processamento pelo uso de plastificantes, pela redução do tempo de residência dos materiais durante o processo de extrusão e pela diminuição do ponto de fusão do fármaco por co-cristalização (REPKA et al., 2018).

Tabela 3 Análise S.W.O.T. da técnica HME.

Vantagens	Desvantagens
<ul style="list-style-type: none"> - Processo personalizado, contínuo, robusto, econômico e altamente escalável - Vantajoso para medicamentos pouco solúveis e pouco compressíveis - Alto rendimento, técnica livre de solvente - Etapas de processamento e tempo de produção reduzidos - A exposição ao oxigênio dentro da extrusora é minimizada 	<ul style="list-style-type: none"> - Processo de fabricação intenso e de alta energia; - Pode ser limitado a materiais com bom fluxo e estáveis termicamente; - Reprodutibilidade do produto; - Recristalização potencial do API durante o armazenamento.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> - Novos sistemas de liberação de drogas (sistemas flutuantes, sistemas nano, sistemas centrados no paciente); - Produtos de dissuasão de abuso; - Impressão 3D; - Co-cristalização; - Extrusão reativa; - Co-extrusão para produtos de dose fixa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolvimento de tecnologias substitutivas como o Kinetisol®; - Tecnologias com baixas temperaturas de processamento em comparação com HME (por exemplo, <i>spray drying</i>); - Avanços em outras técnicas alternativas em desenvolvimento.

Fonte: Adaptado de REPKA et al. (2018).

3.5 Comparativo entre a técnica HME e outras técnicas utilizadas no preparo de dispersões sólidas

Quando comparado a outros processos, a técnica HME é muito menos complexa, pois requer poucas etapas de produção e evita o uso de solventes orgânicos (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

A Tabela 4 apresenta o comparativo de vantagens e desvantagens de técnicas utilizadas na preparação de dispersões sólidas.

Tabela 4 Comparação entre técnicas de preparação para dispersões sólidas.

TECNOLOGIA	VANTAGENS	DESVANTAGENS
<i>Hot melt extrusion</i>	- Livre de solventes; - Processo rápido e contínuo; - Menor quantidade de etapas de processo; - Ausência de pó no extrusado.	- Temperatura; - “ <i>Downstream</i> ” (processos realizados após a extrusão do material, como por exemplo, peletização).
<i>Spray drying</i>	- Processo rápido; - Tamanhos flexíveis de partículas.	- Resíduos de solventes; - Custo elevado.
<i>Freeze drying</i> (liofilização)	- Condições não extremas no processo.	- Resíduos de solventes; - Custo elevado.
<i>Supercritical fluid drying</i> (fluido supercrítico)	- Condições não extremas no processo.	- CO ₂ possui solubilidade limitada; - Custo elevado.

Fonte: Traduzido e adaptado de KOLTER; KARL; GRYCZKE(2012).

3.6 Equipamento

Segundo MAMIDWAR et al.(2012), o equipamento utilizado no processo de extrusão a quente é a extrusora, formada por diferentes partes, entre elas:

- 1) Funil de alimentação (alimentação gravimétrica ou volumétrica): é utilizado para abastecer o equipamento com IFAs, polímeros e excipientes;
- 2) Barril de temperatura controlada: é um cilindro de aço que contém as roscas, podendo ser aquecido até a temperatura desejada;
- 3) Painel de controle: é o quadro para definição das temperaturas aplicadas em cada zona do barril, as quais trabalham com temperaturas variadas que podem ser ajustadas para cada produto específico;

- 4) Rosca(s) de rotação: localizam-se dentro do barril e são usadas para transporte e mistura dos IFAs, polímero e excipientes;
- 5) Unidade de condução das roscas: compreende um motor, câmbio de velocidades, sistema de acoplamento e rolamentos axiais;
- 6) Orifício de saída: consiste em um molde acoplado à extremidade do barril, sendo responsável por determinar a forma do extrusado;
- 7) Equipamento auxiliar a jusante: para resfriamento, peletização e coleta.

A estrutura da extrusora para HME e suas partes acima mencionadas estão indicadas na Figura 4 a seguir.

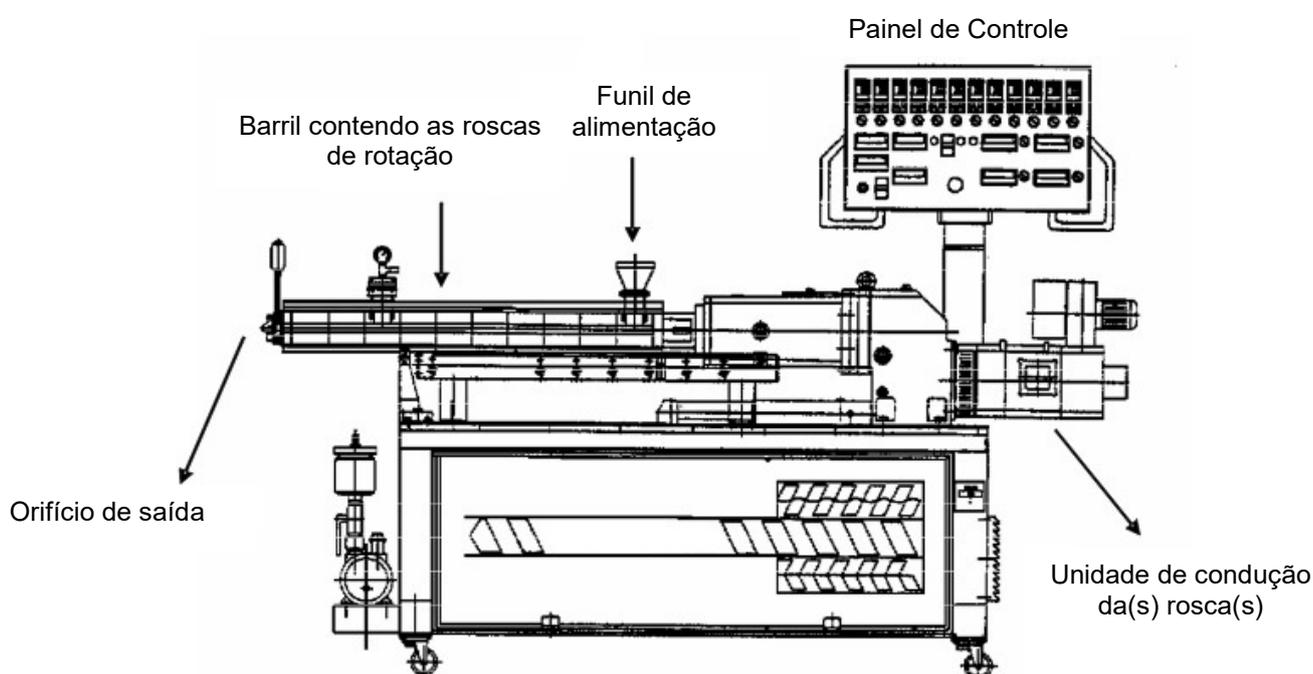


Figura 4 Estrutura da Extrusora para HME.
Fonte: Adaptado de CHOKSHI; ZIA (2004).

A alimentação da extrusora é realizada em um lado e o material extrusado sai do outro lado, sendo essa uma característica típica de um processo contínuo. Isso se torna ainda mais atraente para a indústria farmacêutica (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

Diferentes tipos de extrusoras tem sido desenvolvidas e são normalmente classificadas pelo número de roscas existentes. A extrusora dupla rosca tornou-se o dispositivo preferido devido à sua melhor capacidade de mistura. Ela consiste em duas roscas idênticas e compenetrantes e permite um número de configurações diferentes para ser obtido em todas as zonas, desde o alimentador até a matriz. As roscas podem

girar no mesmo sentido (co-rotação) ou na direção oposta (contra-rotação, usada quando são necessárias forças de cisalhamento elevadas). O atrito entre o barril, a mistura e as roscas rotativas fornece a força motriz para o material atingir o orifício de saída (STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015).

As extrusoras de co-rotação são os tipos mais importantes para aplicações industriais. Elas podem ser operadas em altas velocidades da rosca e alta produção e fornecem boas características de mistura e transporte, bem como maior flexibilidade no design das roscas (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012). A configuração de contra-rotação é utilizada quando áreas de grande cisalhamento são necessárias, uma vez que tais áreas submetem os materiais a grandes forças de cisalhamento e o material é comprimido por meio do espaço entre as duas roscas. Em geral, extrusoras de dupla rosca em contra-rotação sofrem as desvantagens de aprisionamento potencial de ar, geração de alta pressão, baixa velocidade máxima de rosca e saída de material extrusado (CROWLEY et al., 2004).

As extrusoras do tipo dupla rosca apresentam várias vantagens sobre as extrusoras de rosca simples, como a facilidade da alimentação do material, o alto potencial de mistura e dispersão, menor tendência para superaquecer e tempo de residência curto e constante. Já as extrusoras de rosca simples têm vantagem sobre dupla rosca em termos de simplicidade mecânica e baixo custo de investimento (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

3.6.1 Elementos de transporte e mistura

A maioria das extrusoras possui um design modular para facilitar diferentes configurações das roscas. A configuração da rosca tem um impacto significativo no processo de extrusão e pode ser projetada para alcançar um alto ou baixo cisalhamento (NAKAMICHI; SHOUGO; HIROYUKI, 1994, 1995).

A configuração das roscas pode ser comparada ao número e disposição dos elementos de transporte e mistura (SHAH et al., 2013). A Figura 5 apresenta um elemento de transporte e um elemento de mistura.

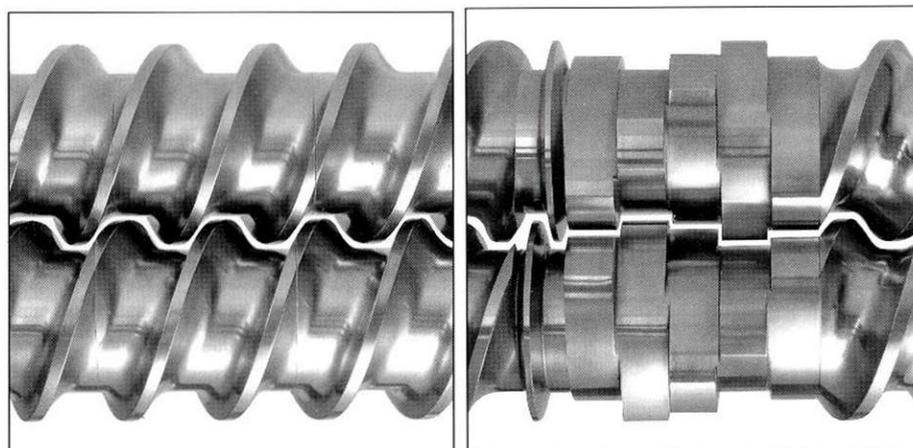


Figura 5 Elemento de transporte e elemento de mistura, respectivamente.
Fonte: THERMO FISHER SCIENTIFIC (2010).

A configuração dos elementos das roscas utilizados no processo de extrusão a quente desempenha papel fundamental no produto final obtido. De acordo com o formato, é possível realizar misturas diferentes da formulação. O processo de mistura distributiva garante que o IFA seja homogeneamente distribuído por toda a matriz polimérica. O elemento de rosca distributivo conduz a um estado de homogeneidade, ao passo que os elementos de mistura dispersivos aplicam maior tensão de cisalhamento e têm menor capacidade de transporte e, portanto, quebram quaisquer aglomerados. Dependendo da sua geometria, os elementos da rosca de ação dispersiva podem decompor os aglomerados até um nível molecular. O estado de dispersão molecular é geralmente obtido por uma combinação de mistura dispersiva e distributiva. Além disso, se as partículas do fármaco são suficientemente pequenas (estrutura aglomerada suficientemente decomposta por elementos de mistura), podem dissolver-se no polímero fundido. A função dos elementos de mistura distributiva agora é evitar estágios supersaturados do fármaco no polímero, isto é, os aglomerados de fármaco devem ser destruídos e o fármaco deve ser homogeneamente distribuído no polímero fundido (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

Os elementos de transporte não possuem angulações em suas extremidades, facilitando o escoamento do material para fora do equipamento. Essas peças são usadas principalmente no início do processo, quando a temperatura de aquecimento é menor e o material ainda está no estado sólido, em locais após a mistura para evitar o bloqueio e o aumento da pressão interna, na região de degaseificação e na saída do barril, sendo que quanto mais largo o elemento, mais rápido é o transporte (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

Já os elementos de mistura possuem angulações e são usados para introduzir a energia de cisalhamento. Eles são dispostos em diferentes ângulos de posicionamento, sendo responsáveis pela plastificação, mistura e dispersão.



Figura 6 Esquema de montagem dos elementos de roscas e sua função no processo de extrusão a quente.

Fonte: Adaptado de PATIL; TIWARI; REPKA (2016).

O design dos elementos de mistura influencia no comportamento da mistura no processo de extrusão. O ângulo de avanço também determina a capacidade de transporte do elemento, desde o caráter de avanço (30° e 60°) e neutro (90°) até o de reversão (reverso de 30°). Elementos neutros (90°) empurram o material para a frente e para trás. A capacidade de mistura e cisalhamento do material aumenta com o aumento dos ângulos, enquanto as propriedades de transporte podem diminuir. Blocos de mistura de trajetória reversa têm um caráter de retenção e são geralmente utilizados quando uma tensão mecânica substancial precisa ser exercida sobre o material (DJURIC; KLEINEBUDDE, 2008; KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

No processo de extrusão, são necessários alguns ajustes no equipamento para garantir um melhor processamento do material. A partir disso, o primeiro passo a ser realizado é a montagem das roscas de acordo com a configuração estabelecida para o produto (CROWLEY et al., 2007). Os demais ajustes são realizados no decorrer do processo, como velocidade das roscas, taxa de alimentação e temperatura das zonas de aquecimento. O equipamento, em contrapartida, fornece dados importantes como o torque, temperatura e pressão de saída do extrusado. Apresentando as informações como valor máximo de energia recebida pelo motor e a velocidade máxima das roscas, pode ser feito o cálculo de energia específica empregada, ou, em inglês, *specific energy input* (SEI) (LU et al., 2016). A SEI pode ser entendida como a quantidade de energia recebida pelo motor por quilograma de material extrusado. Esse valor de energia é importante para o escalonamento do material processado, pois o valor de energia deve ser semelhante tanto para o produto fabricado em pequena quanto para grande escala. O cálculo da SEI pode ser realizado pela equação abaixo:

$$SEI = \frac{\text{Potência motor} \times \% \text{ torque} \times \text{velocidade das roscas} \times 0,97 \text{ (eficiência gearbox)}}{\text{Velocidade máxima das roscas} \times \text{taxa de alimentação}}$$

A potência do motor apresenta-se em quilowatts, % torque (potência do motor utilizada / potência máxima do motor), a velocidade das roscas e a velocidade máxima das roscas em rpm, a taxa de alimentação em quilogramas por hora e a eficiência do *gearbox* (transmissão) sob o valor de 0,97. Desse modo, a unidade de medida utilizada para a SEI é kW/kg/h, ou seja, a quantidade de energia requerida para a extrusão a quente pela quantidade de produto processado (LU et al., 2016).

O equipamento de extrusão a jusante (*Downstream*) é usado para finalizar, moldar e analisar o produto extrusado. Depois de deixar a matriz na forma de fios ou fitas contínuas, o resfriamento e o corte são realizados, resultando no tamanho de partícula requerido. Instrumentos de Tecnologia Analítica de Processo (PAT), como o NIR (Espectroscopia no Infravermelho Próximo) em linha, podem ser usados para verificar a homogeneidade do ingrediente ativo no extrusado. Diferentes processos a jusante podem ser utilizados no processo de HME, por exemplo, rolos refrigerados, dispositivos de peletização e co-extrusão (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

3.7 Etapas do processo

3.7.1 Etapa de alimentação

A finalidade da etapa de alimentação é transferir o polímero, IFA e excipientes, do alimentador para o barril. O modo de alimentação dos alimentadores pode ser gravimétrico e volumétrico. Na alimentação gravimétrica, a velocidade de rotação da rosca é ajustada para manter constante a taxa de fluxo de massa (quantidade por unidade de tempo) e é normalmente especificada para instalações com BPF (Boas Práticas de Fabricação). Já a alimentação volumétrica é usada como dispositivo de recarga para alimentadores gravimétricos, possuindo alta flutuação na taxa de fluxo de massa para dosagem de ingredientes secos na extrusora (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

3.7.2 Etapa de transporte e fusão

Os pós são transportados pela zona de fusão e, devido à energia e à força de cisalhamento aplicada, a mistura polimérica começa tipicamente a amolecer. O

derretimento se move por circulação, em um caminho helicoidal, por meio de fluxo transversal, fluxo de arraste, fluxo de pressão e vazamentos. A função dessa zona é reduzir o fluxo de pulsação e assegurar uma taxa de liberação uniforme por meio da matriz (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

3.7.3 Etapa de mistura e modelagem

O material é aquecido e mais ou menos fundido na primeira parte. Depois disso, o material é misturado e homogeneizado pelos elementos de mistura e, no final do barril, a matriz (*die*) acoplada dá forma ao material extrusado. Os tempos de residência na extrusora variam, dependendo do tamanho da extrusora, da velocidade da rosca, da configuração da rosca e da taxa de alimentação. Eles variam tipicamente de 0,5 a 5 minutos (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

3.7.4 Temperatura do processo de extrusão

A temperatura de trabalho é determinada pela temperatura de fusão ($T_{\text{fusão}}$) ou pela temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero, a qual, durante a extrusão, deverá ser superada entre 15 a 60 °C nas zonas onde as roscas são configuradas para gerarem alto cisalhamento (CROWLEY et al., 2007). Deve-se também avaliar as temperaturas de degradação do fármaco, do polímero e dos adjuvantes, as quais não deverão ser atingidas durante o processo (PATIL; TIWARI; REPKA, 2016).

4 Deferasirox

O Deferasirox (DFX, Exjade[®], Novartis) aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), em novembro de 2005, é um potente quelante de ferro oral comercializado em todo o mundo como terapia de primeira linha para a sobrecarga de ferro relacionada à transfusão de sangue, em pacientes adultos e pediátricos (2 anos de idade ou mais) (WALDMEIER et al., 2010). Transfusões de sangue realizadas constantemente podem ser fundamentais para pacientes que sofrem certos tipos de anemia, tais como talassemia, anemia falciforme ou síndromes mielodisplásicas. Porém, a frequência excessiva de transfusões pode acarretar acúmulo de ferro. Isso acontece porque o sangue recebido das transfusões possui ferro em sua composição, e o organismo humano não apresenta uma forma natural de eliminar esse ferro em

excesso (NOVARTIS, 2018).

As propriedades físico-químicas, do DFXe dos comprimidos dispersíveis para suspensão oral comercializados, estão reportadas na Tabela 5. Como se pode observar, existe uma limitação considerável da solubilidade do fármaco em água, sendo considerado muito pouco solúvel em água. Além disso, apresenta um alto Log P, característico de moléculas com caráter hidrofóbico.

Tabela 5 Características físico-químicas do fármaco DFX e dos comprimidos dispersíveis.

CARACTERÍSTICAS DFX	ESPECIFICAÇÃO
Massa molar	373,368 g/mol
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₄
Ponto de fusão	264 – 265 °C
Solubilidade em água	0,4 mg/mL (25 °C / pH 7,40)
LogP	3,52
CARACTERÍSTICAS DOS COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS	ESPECIFICAÇÃO
Descrição	Comprimidos de 125 mg: Comprimido dispersível, circular, não sulcado de coloração branca a levemente amarelada.
	Comprimidos de 250 mg: Comprimido dispersível, circular, sulcado de coloração branca a levemente amarelada.
	Comprimidos de 500 mg: Comprimido dispersível, circular, não sulcado de coloração branca a levemente amarelada.
Desintegração	O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 3 minutos.
Dureza	O valor médio aceitável deve ser igual ou superior a 3,0 kgf.
Friabilidade	Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.
Dissolução	Não menos que 85% (Q) dissolvidos em 15 minutos.
Determinação de peso	Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora

	da variação de $\pm 5,0\%$ em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.
Doseamento	Comprimidos de 125 mg: A variação permitida é de 112,50 a 137,50 mg/comprimido.
	Comprimidos de 250 mg: A variação permitida é de 225,00 a 275,00 mg/comprimido.
	Comprimidos de 500 mg: A variação permitida é de 450,00 a 550,00 mg/comprimido.

Fonte: Desenvolvimento local (Prati-Donaduzzi); ANVISA (2010); PUBCHEM (2018).

O DFX é um agente tridentado que se liga ao ferro com alta afinidade e especificidade. A forma ativa (4-[(3Z, 5E)-3,5-bis (6-oxo- 1-cicloexa-2,4-dienilideno)-1, 2, 4-triazolidin-1-il] ácido benzóico) é altamente lipofílica e se liga quase exclusivamente à albumina sérica. Duas moléculas de DFX são capazes de se ligar a um átomo de ferro. A principal via de metabolização do DFX é a glucuronidação. Parece ocorrer a desconjugação de glucuronidatos no intestino e depois reabsorção no ciclo entero-hepático (WALDMEIER et al., 2010). A biodisponibilidade absoluta do DFX da Exjade é de aproximadamente 70%, comparada a uma dose intravenosa (WALDMEIER et al., 2010). Apenas 8% de DFX e seus metabólitos são excretados na urina, enquanto 84% são eliminados nas fezes (NOVARTIS, 2018).

A meia-vida de eliminação desse agente varia entre 8 a 16 horas. A área sob a curva (AUC) é quase dobrada quando administrado junto a um desjejum gorduroso (conteúdo de gordura > 50% das calorias), e por aproximadamente 50% quando administrado junto a um desjejum convencional (NOVARTIS, 2018).

A Figura 7 apresenta a fórmula estrutural do DFX.

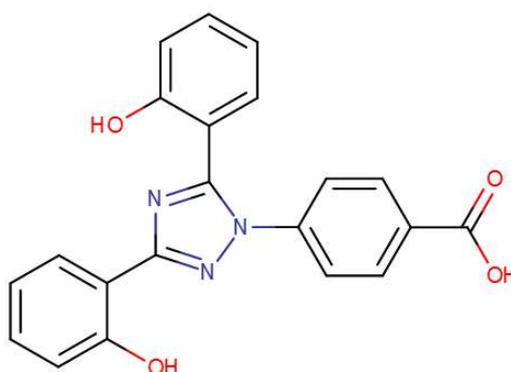


Figura 7 Fórmula estrutural do DFX.

Fonte: DRUGBANK (2018).

O IFA se apresenta como um pó branco a levemente amarelado e não higroscópico. Possui boa permeabilidade e é praticamente insolúvel em água e em meio ácido, e sua solubilidade aumenta na medida em que o pH aumenta (HERSHKO et al., 2001).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, o DFX classifica-se como fármaco classe II, o que indica que este IFA apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade (AL DURDUNJI; ALKHATIB; AL-GHAZAWI, 2016). A Tabela 6 indica as quatro classes do Sistema de Classificação Biofarmacêutica e suas características.

Tabela 6 Categorias do Sistema de Classificação Biofarmacêutica de fármacos.

CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
Classe I	Alta permeabilidade, alta solubilidade
Classe II	Alta permeabilidade, baixa solubilidade
Classe III	Baixa permeabilidade, alta solubilidade
Classe IV	Baixa permeabilidade, baixa solubilidade

Fonte:AL DURDUNJI; ALKHATIB; AL-GHAZAWI (2016).

Conforme RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010, uma substância ativa é considerada altamente solúvel se a sua maior dose posológica oferecida no mercado nacional é solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso em uma escala de pH de 1,2 – 6,8 em uma temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (ANVISA, 2010).

O DFX comercial apresenta baixa solubilidade e taxa de dissolução lenta em água (AL DURDUNJI; ALKHATIB; AL-GHAZAWI, 2016), principais limitações na obtenção de uma biodisponibilidade oral adequada para uma grande quantidade de compostos de drogas no desenvolvimento de fármacos atualmente (DU et al., 2017).

Os efeitos adversos mais frequentes relatados em estudos clínicos são distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação e diarreia) e erupções cutâneas na pele. Esses eventos raramente requerem a descontinuação da droga e muitos são resolvidos de forma espontânea (GATTERMANN et al., 2010).

Em um estudo realizado por Miller e colaboradores (MILLER; KEEN; KUCERA, 2017), foram desenvolvidas várias formulações contendo DFX, com um ou mais excipientes farmacêuticos, como a copovidona e Eudragit® L100-55, utilizando a técnica KinetiSol® para a produção de uma dispersão sólida de DFX. KinetiSol® é um processamento térmico emergente patenteado, que consiste de uma câmara com um eixo central rotativo contendo uma série de lâminas de mistura. As formulações

desenvolvidas resultaram em aumento da dissolução e solubilidade do DFX, quando comparadas às composições atualmente disponíveis, permitindo o alcance de concentrações terapêuticas em doses substancialmente menores, com conseqüente redução dos efeitos adversos. Já Malhota e Purandare (MALHOTRA; PURANDARE, 2014) desenvolveram uma formulação farmacêutica contendo partículas de DFX nanométricas, com tamanho médio de partícula inferior ou igual a 2000 nm. Foi possível melhorar as suas propriedades de solubilidade e conseqüentemente a biodisponibilidade do fármaco. Várias técnicas foram utilizadas nesse estudo, como meios de moagem, precipitação, micronização, fluido supercrítico, emulsão, entre outras.

Nesse contexto, optou-se por estudar o DFX, fármaco de relevância para o mercado farmacêutico por ser considerado terapia de primeira linha para a sobrecarga de ferro, devido a transfusões sanguíneas constantes e por apresentar baixa biodisponibilidade. Além disso, poucas pesquisas voltadas à melhoria de sua solubilidade foram encontradas na literatura e os estudos citados acima encontram-se patenteados, surgindo, assim, a necessidade de pesquisa e desenvolvimento de novas técnicas para o aumento da sua solubilidade, e conseqüentemente, da sua biodisponibilidade.

5 O polímero Soluplus® (SLP) no processo de extrusão

Um pré-requisito importante dos materiais utilizados na HME é a estabilidade térmica, porém, devido à sua curta permanência (0,5-5,0 min) na extrusora, materiais termolábiles também podem ser utilizados na técnica HME (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

Para ser extrusado, o polímero deve possuir características termoplásticas e essas deve ser estáveis termicamente frente à temperatura de extrusão requerida (AHARONI, 1998).

O SLP é um copolímero grafitizado, ou seja, sua cadeia principal é formada por um tipo de unidade repetida (meros), enquanto outro mero (monômero) forma a cadeia lateral (enxertada). O SLP é formado pela associação de PEG 6000, vinilcaprolactam e acetato de vinila. Possui uma estrutura anfifílica e pode ser considerado um solubilizante polimérico. Esse excipiente inovador foi lançado em 2009 pela BASF® e foi projetado para ser usado na extrusão por fusão a quente,

solubilizando ativos pouco solúveis em água, com conseqüente aumento da sua biodisponibilidade (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012; KHANFAR et al., 2018).

Tabela 7 Propriedades do Soluplus®.

PROPRIEDADES	
PEG 6000 / Vinilcaprolactam / Acetato de Vinila	Proporção na mistura: 13 / 57 / 30 (p/p)
Aparência	Grânulo branco a amarelado de fluxo livre
Peso Molecular	~ 118.000 g/mol
Temperatura de Transição Vítrea (T _g)	68 °C
Temperatura de Degradação (T _{degradação})	218 °C
Valor K (1% em etanol)	31 – 41
Potencial Hidrogeniônico (pH)	3 – 5,5 (25% (m), 20 °C)

Fonte: KOLTER; KARL; GRYCZKE (2012); GUPTA et al. (2015); GUPTA; SOLANKI; SERAJUDDIN (2016); KHANFAR et al. (2018); PUBCHEM (2018); DRUGBANK (2018).

De acordo com os valores apresentados na Tabela 7, o polímero SLP apresenta uma baixa temperatura de transição vítrea, o que permite menor exposição do IFA a altas temperaturas durante o processo de extrusão.

É um polímero muito solúvel em água (> 90% (m)), em acetona (até 50%), em metanol (até 45%) e em etanol (até 25%) (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).

A Figura 8 apresenta a fórmula estrutural de SLP.

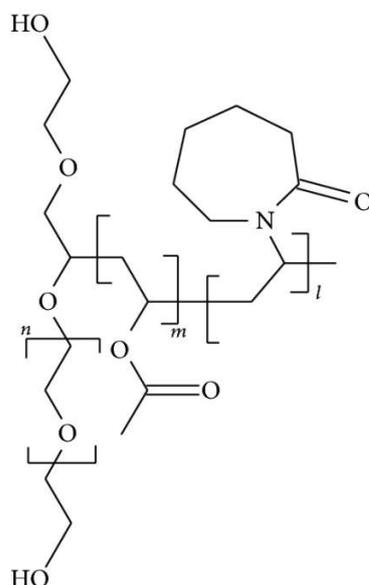


Figura 8 Fórmula estrutural do SLP.

Fonte: SALAWI; NAZZAL(2018).

O crescente interesse no uso de SLP em processos farmacêuticos, principalmente a extrusão a quente, a secagem por atomização, a granulação úmida

e a compressão direta, ocorre devido à sua baixa higroscopicidade, temperatura de transição vítrea e viscosidade quando fundido (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012; SHAMMA; BASHA, 2013).

6 Produtos comerciais desenvolvidos utilizando a técnica HME

A técnica HME ganhou popularidade no início dos anos 80, surgindo como uma tecnologia de rápido crescimento na indústria farmacêutica devido à sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. Aproximadamente 56% de todas as patentes relacionadas à HME foram emitidas nos Estados Unidos ou na Alemanha (WILSON et al., 2012). Vários produtos HME disponíveis no mercado foram desenvolvidos para uso por via oral, para os seguintes fins: aumento da solubilidade e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, liberação imediata (FU et al., 2016), sustentada e liberação controlada (ALMEIDA, 2009; MA et al., 2013), mascaramento de sabor (GRYCZKE et al., 2011), liberação entérica (SCHILLING et al., 2010), produtos com liberação alvo, implantes (JOHNSON et al., 2010) e inserções oculares (BALGURI et al., 2017).

A Tabela 8 apresenta uma lista de produtos comerciais contendo fármacos pouco solúveis que empregam a técnica HME, incluindo também suas formas de dosagem, carreadores, indicações, status e fabricantes.

Tabela 8 Produtos comerciais desenvolvidos utilizando fármacos pouco solúveis e suas características.

Marca	IFA	Polímero	Indicação	Forma de dosagem	Fabricante/Status
Gris-PEG®	Griseofulvina	PEG	Onicomicoses	Comprimido oral (Dispersão Cristalina)	Pedinol Pharmacal (Comercializado)
Norvir®	Ritonavir	Glicerídeo-PEG	Infecção Viral (HIV)	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	AbbVie (Comercializado)
Kaletra®	Ritonavir, Lopinavir	PVP/PVA	Infecção Viral (HIV)	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	AbbVie (Comercializado)
Onmel®	Itraconazol	HPMC	Onicomicoses	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	Merz North American, Inc. (Comercializado)

Viekira pak®	Ombitasvir, Veruprevir, Ritonavir, Dasabuvir	Copolímero PVP/VA	Anti-viral (HIV)	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	AbbVie (Comercializado)
Belsomra®	Suvorexant	Copolímero PVP/VA	Tratamento da insônia	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	Merck (Comercializado)
Noxafil®	Posaconazol	HPMCAS	Antifúngico	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	Merck (Comercializado)
Anacetrapib®	Anacetrapib	Copolímero PVP/VA	Doença cardiovascular	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	Merck (Em desenvolvimento)
Venclexta™	Venetoclax	Copolímero PVP/VA	Oncologia	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	AbbVie (Em desenvolvimento)
Rezulin®	Troglitazona	PVP	Diabetes	Comprimido oral (Dispersão Amorfa)	Wyeth (Retirado do mercado)

Fonte: Adaptado de Repka et al. (2018).

4 MATERIAL E MÉTODOS

O DFX (MSN Laboratories Pvt. Ltd – INDIA / Lote: DRm0140814), os reagentes e solventes utilizados no projeto foram doados gentilmente pela Prati-Donaduzzi Medicamentos Genéricos (Toledo, Paraná, Brasil). O polímero SLP (polivinilcaprolactam, acetato de polivinila, polietilenoglicol / Lote: 85937736W0) foi cortesia da BASF® de Jacareí, São Paulo. As matérias primas utilizadas tinham grau farmacêutico e os reagentes e solventes, grau analítico.

A extrusora utilizada nos experimentos (Thermo Scientific Pharm 11HME) foi gentilmente disponibilizada pela BASF®, para o desenvolvimento deste trabalho. Os demais equipamentos utilizados nas etapas analíticas e farmacotécnicas foram disponibilizados pela Prati-Donaduzzi Medicamentos Genéricos, pela Unioeste, *campus* Toledo, e pela Central de Análises Avançadas de Materiais (CAM) do Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP) da UEM.

4.1 Termogravimetria (TGA)

As análises termogravimétricas foram realizadas utilizando uma termobalança DSC 1 da Mettler-Toledo; cadinho de alumina; massa da amostra: 5 mg; atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹); razão de aquecimento (β): 10 °C min⁻¹; faixa de temperatura: 30 a 800 °C. Os valores de temperaturas Onset foram calculados com o software STAR e licenciado por Mettler-Toledo.

4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A caracterização do DFX por calorimetria exploratória diferencial foi realizada utilizando um calorímetro DSC 1 da Mettler-Toledo. A amostra foi pesada em cadinho de alumínio com tampa com um furo e analisada com taxas de aquecimento de 10°C/min entre 30,0 e 300,0 °C, sob fluxo de 50 mL/min de nitrogênio. Os valores de temperaturas Onset foram calculados com o software STAR e licenciados por Mettler-Toledo.

A caracterização do polímero SLP foi realizada utilizando um calorímetro DSC-60 (*Shimadzu*). Foi utilizada panela hermética de alumínio, rampa de 10 °C/minuto até 120 °C, rampa de 10 °C/minuto até 0 °C e rampa de 10 °C/minuto até

200 °C, sob fluxo de 50 mL/min de nitrogênio. Os resultados foram analisados com o software OriginPro 2015.

4.3 Infravermelho por transformada de Fourier (IR)

A caracterização por meio de IR com pastilhas de KBr foi realizada em um espectrômetro modelo Frontier da Perkin-Elmer, com resolução de 4 cm^{-1} , realizando 10 varreduras para cada espectro, na região entre 4000 e 400 cm^{-1} , e os resultados foram analisados com o software OriginPro 2015.

4.4 Difração de raios-X (DRX)

A caracterização por difração de raios-X foi realizada utilizando um difratômetro Miniflex 600, da Rigaku Corporation, usando os softwares Miniflex Guidance e PDXL2 licenciado por Rigaku, utilizando as seguintes condições: 2Θ : 2-50; passo ($^{\circ}$): 0.020; tempo/passos: 40s; fendas DS $1/16^{\circ}$, velocidade de varredura: $2,5^{\circ}$ /minuto, máscara 15 mm, AS 6.4 mm, tubo de $\text{CuK}\alpha 1$, detector D/Tex Ultra e porta-amostra zero background (Si).

4.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para os ensaios de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do DFX, SLP e extrusados DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40, foi utilizado microscópio eletrônico de varredura Superscan SS-550, marca Shimadzu® (Tóquio, Japão). O ensaio compreendeu a coleta de imagens de elétrons retro espalhados. As amostras foram aderidas em fita dupla face de carbono, metalizadas com ouro e fixadas em suporte próprio para microscopia eletrônica, operando com tensão de aceleração de 15 kV, com capacidade de aumento de 60 a 6.000 vezes. A preparação da amostra e a MEV foram realizadas na Central de Análises Avançadas de Materiais (CAM) do Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP) da UEM.

4.6 Microscopia óptica com luz polarizada (MOLP)

Para os ensaios de microscopia óptica com luz polarizada (MOLP), foi utilizado microscópio NIKON® ECLIPSE E200 equipado com filtro duplo de luz

polarizada. As fotografias foram tomadas e tratadas com o software Motic Images Plus 2.0.

4.7 Análise de umidade e tamanho de partícula

A análise de umidade do ativo DFX foi realizada pelo método de perda por dessecação. Foi utilizada uma estufa (Binder) com temperatura de 105 °C (± 2 °C). Foi pesado 1 g de amostra para o pesa filtro, que foi deixado por 4 horas na estufa. A perda de umidade foi calculada pela fórmula (em que mi e mf são as respectivas massas inicial e final do pesa filtro, em g; e ma é a massa da amostra utilizada, em g):

$$\% \text{ umidade} = \frac{100 - (mf - mi) \times 100}{ma}$$

A análise de umidade dos extrusados foi realizada em um analisador de umidade por infravermelho, marca METTLER-TOLEDO®, modelo HB43-S HALOGEN.

A análise de tamanho de partícula do DFX foi realizada pelo modo úmido – dispersante água, no equipamento Malvern Mastersizer 2000.

4.8 Teor

A análise de teor do DFX e dos extrusados foi realizada utilizando o método descrito abaixo, e os insumos utilizados nessa etapa pesados em balança analítica da marca METTLER TOLEDO, modelo XP-205.

- Técnica:
 - o Cromatografia líquida de ultra eficiência com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta/visível (UPLC-UV/Vis – Waters® ACQUITY).
- Soluções:
 - o Solução tampão fosfato 10 mM pH 6,5 – Foi transferido 0,34 mL de ácido fosfórico, 85% em 500 mL de água purificada. O pH foi ajustado para 6,5 com solução de hidróxido de potássio.
 - o Solução diluente – Acetonitrila 40%.
 - o Fase móvel – Seguido conforme gradiente apresentado abaixo:

Programa de Gradiente:

Tempo (min)	% Tampão	% Acetonitrila	Etapa
0,0 – 3,0	90	10	Isocrático
3,0 – 7,0	90 → 45	10 → 55	Linear
7,0 – 7,2	45 → 90	55 → 10	Linear
7,2 – 9	90	10	Isocrático

- Sistema cromatográfico:

- Fluxo – 0,4 mL/minuto.
- Detector – UV/Vis 287 nm.
- Volume injetado – 2 µL.
- Temperatura – 40 °C.
- Coluna – Waters Acquity HSS C18 50 mm x 2,1 mm x 1,8 µm.
- Tempo de retenção aproximado – De 6,10 a 6,62 minutos.
- Tempo de corrida – 9 minutos.

- Soluções analíticas (DFX):

- Solução padrão estoque 1 e 2 – Foi transferido cerca de 20 mg de padrão de DFX para balão volumétrico de 100 mL, adicionado 40 mL de acetonitrila e levado ao ultrassom por 30 minutos ou até completa solubilização. O volume foi completado com água purificada e homogeneizado manualmente. $[DFX] = 200 \mu\text{g/mL}$.
- Solução teste – Foi transferido cerca de 20 mg da amostra de DFX para balão volumétrico de 100mL, adicionado 40 mL de acetonitrila e levado ao ultrassom por 30 minutos ou até completa solubilização. O volume foi completado com água e homogeneizado manualmente. $[DFX] = 200 \mu\text{g/mL}$.

- Soluções analíticas (Extrusados):

- Solução Padrão Estoque 1 e 2 – Foi transferido cerca de 25 mg de padrão de DFX para balão volumétrico de 50 mL, adicionado cerca de 35 mL de acetonitrila e levado ao ultrassom por 30 minutos ou até completa solubilização. O volume foi completado com acetonitrila e homogeneizado manualmente. $[DFX] = 500 \mu\text{g/mL}$.
- Soluções Padrão 1 e 2 – Foi pipetado 4 mL da Solução Padrão Estoque para balão volumétrico de 10 mL, completado o volume com água purificada e homogeneizado. $[DFX] = 200 \mu\text{g/mL}$

- Solução amostra – O extrusado foi triturado a fino pó e transferido quantidade equivalente a 25 mg de DFX para balão volumétrico de 50 mL, adicionado cerca de 10 mL de água purificada e levado ao ultrassom por 5 minutos. Adicionado 20 mL de acetonitrila e levado ao ultrassom por 30 minutos. O balão foi completado com água purificada e homogeneizado manualmente. Foi pipetado 4 mL dessa solução para balão volumétrico de 10 mL, completado o volume com diluente e homogeneizado. $[DFX] = 200 \mu\text{g/mL}$.

- Procedimento:

Após estabilização do sistema cromatográfico com três corridas em branco, o procedimento foi realizado imediatamente, conforme sequência abaixo:

- Foi injetada a solução padrão 1 em replicata e avaliado o desvio padrão relativo (DPR), o número de pratos teóricos (N) e o fator de cauda (Fc) para o pico de DFX.
- Foi injetada a solução padrão 2 e avaliada a razão S_2/S_1 , que deve ser de 1,02 a 0,98. Conforme equação abaixo:

$$\frac{S_2}{S_1} = \frac{A_2/C_2}{A_1/C_1}$$

- Nessa, A_2 é a área do pico de DFX da Solução Padrão 2, C_2 é a concentração de DFX da Solução Padrão 2, A_1 é a média das áreas do pico de deferasirox da Solução Padrão 1, injetada em replicata, e C_1 é a concentração de DFX da Solução Padrão 1.
- Também foi injetada a Solução Padrão 1 periodicamente e avaliada a razão S_c , descrita a seguir. Esta deve estar entre 1,02 e 0,98.

$$S_c = \frac{A_c}{A_1}$$

- Nessa, A_c é a área do pico de DFX da Solução Padrão 1, utilizada como controle, A_1 é a média das áreas do pico de deferasirox da Solução Padrão 1, utilizado na verificação da adequabilidade do sistema.

- Cálculos (DFX):

- Cálculo 1 – Calculado a razão S_2/S_1 pela fórmula:

$$\frac{S_2}{S_1} = \frac{A_2/C_2}{A_1/C_1}$$

Nessa fórmula, A_2 é a área do pico de DFX da Solução Padrão 2, C_2 é a concentração de DFX da Solução Padrão 2, A_1 é a média das áreas do pico de DFX da Solução Padrão 1, injetada em replicata, e C_1 é a concentração de DFX da Solução Padrão 1.

- Cálculo 2 – Calculado a razão S_c pela fórmula:

$$S_c = \frac{A_c}{A_1}$$

Nessa, A_c é a área do pico de DFX da Solução Padrão 1, utilizada como controle, A_1 é a média das áreas do pico de DFX da Solução Padrão 1, utilizado na verificação da adequabilidade do sistema.

- Cálculo 3 – Calculado o teor de DFX, em matéria ativa, pela fórmula:

$$Teor_{MA} = \frac{A_a \times C_p \times T_p}{A_p \times C_a}$$

Nessa, $Teor_{MA}$ é a concentração, em %, de DFX presente na amostra; A_a é a área de DFX obtida no cromatograma da solução teste; C_p é a concentração do padrão, em $\mu\text{g/mL}$; T_p é a concentração do padrão, em %; A_p é a área de DFX obtida no cromatograma da solução padrão; e C_a é a concentração da solução teste, em $\mu\text{g/mL}$.

- Cálculo 4 – Calculado o teor de DFX, em base seca, pela fórmula:

$$Teor_{BS} = \frac{Teor_{MA} \times 100}{100 - \%U}$$

Nessa, $Teor_{BS}$ é o teor da amostra calculado em base seca e $\%U$ é a porcentagem de umidade da amostra determinada no ensaio de perda por dessecação.

- Cálculos (Extrusados):

- Foi calculada a quantidade de DFX em % da dose declarada, pela fórmula:

$$C(\%) = \frac{A_a \times C_p \times T_p}{A_p \times C_a}$$

- Nessa, $C(\%)$ é a concentração, em % da dose declarada, de DFX presente na *Solução Amostra*; A_a é a área obtida no cromatograma da *Solução Amostra*; C_p é a concentração da Solução Padrão em $\mu\text{g/mL}$; T_p é o teor do padrão em porcentagem; A_p é a área obtida no cromatograma da *Solução Padrão*; C_a é a concentração teórica da *Solução Amostra* em $\mu\text{g/mL}$.

4.9 Pré-Formulação: obtenção de *films casting*

Antes de realizar os testes na extrusora, foram obtidos *films casting*, a fim de escolher as melhores proporções para testar na extrusora. Para o estudo da capacidade de solubilização, foi utilizada a técnica de *film casting*, por evaporação de solvente. Foi utilizado álcool etílico (99%) para dissolver o IFA e o polímero, simultaneamente, com auxílio de aquecimento (chapa aquecedora IKA® C-MAG HS10). Após a completa solubilização, a solução foi acondicionada em placas de teflon, como um filme fino, e levada para secagem em câmara climática (marca Mecalor) a 25 °C por 30 minutos (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012). Após, as placas foram colocadas no tanque fundidor (marca Kunyou Tech, modelo GST-105), onde se aplicou vácuo por 60 minutos. Nesse processo, foi variada a relação polímero/ativo nas seguintes proporções: 95:5, 90:10, 75:25, 70:30, 60:40 e 50:50 (porcentagem peso/peso). Posteriormente, tanto os filmes quanto suas misturas físicas foram avaliados quanto à sua aparência e presença de cristalização, por microscopia óptica com luz polarizada e difração de raios-X.

4.10 Preparação das dispersões sólidas por extrusão a quente

A partir dos resultados obtidos na análise de *film casting*, foram selecionadas as proporções 90:10, 75:25 e 60:40 (porcentagem peso/peso do polímero em relação ao ativo) para serem testadas na extrusora. Os materiais foram pesados em balança analítica (marca Ohaus Adventurer™, modelo AR2140). Após pesados, os componentes da formulação foram misturados manualmente por 5 minutos em saco plástico de capacidade adequada e adicionados ao funil de alimentação do equipamento de extrusão.

Os extrusados foram obtidos por meio de uma extrusora dupla rosca, marca Thermo Scientific Pharm, modelo 11HME, a qual pode ser observada na Figura 9. A alimentação dos pós foi feita por alimentador volumétrico.



Figura 9 Extrusora da marca Thermo Scientific Pharm, modelo 11HME.
Fonte: dados da pesquisa.

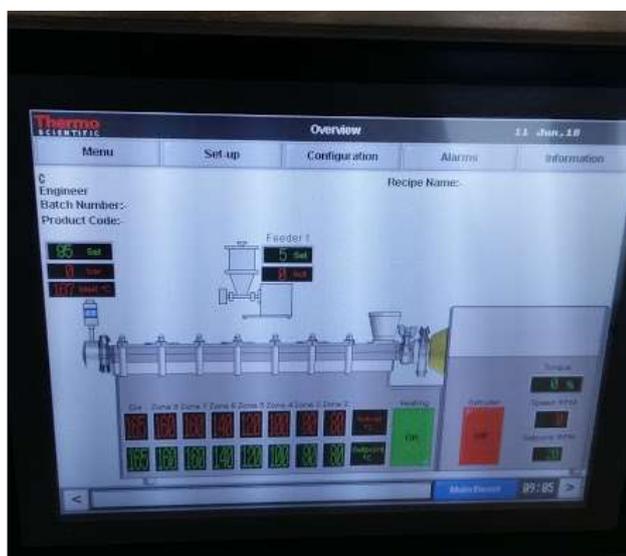


Figura 10 Tela de comando da extrusora.
Fonte: dados da pesquisa.

Vários testes preliminares foram realizados com objetivo de se alcançar parâmetros adequados de processo. O equipamento permite o controle de 8 zonas de temperatura e 2 zonas de cisalhamento. A velocidade da esteira, velocidade do alimentador, pressão da matriz e o torque possuem relação direta com a qualidade do extrusado final e foram ajustados para adequar o processo. A velocidade das roscas da extrusora e a temperatura de trabalho foram mantidas em todos os testes. As fotos das roscas podem ser observadas na Figura 11.

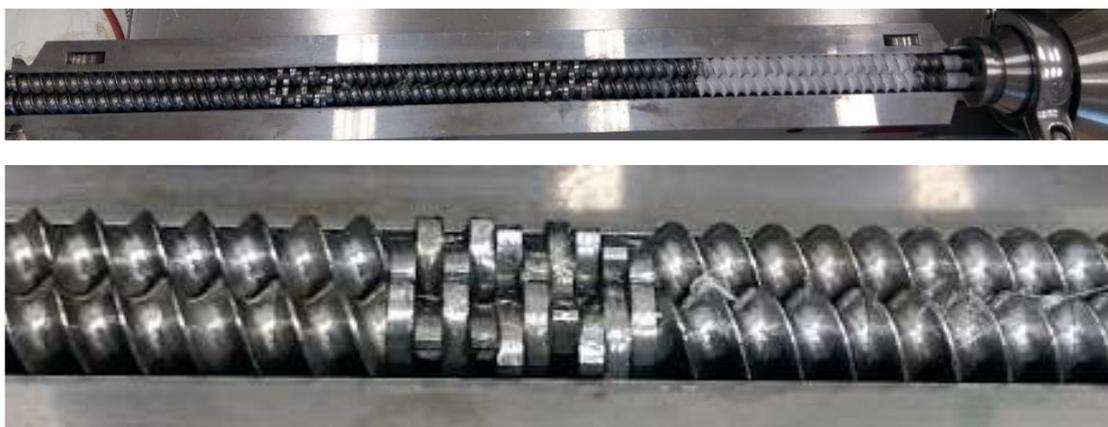


Figura 11 Configuração das roscas utilizadas no processo de extrusão a quente.
Fonte: dados da pesquisa.

Ao sair do equipamento, o material extrusado ainda se apresentava flexível, conforme pode ser observado na Figura 12. Em seguida, o material foi direcionado para uma esteira de resfriamento, e, posteriormente, para um classificador, apresentado na Figura 13, que o reduziu ao tamanho de 3 mm cada.



Figura 12 Material extrusado saindo pela matriz da extrusora.
Fonte: dados da pesquisa.



Figura 13 Classificador do material extrusado.
Fonte: dados da pesquisa.

Parte das amostras classificadas de cada proporção (90:10, 75:25 e 60:40) foi submetida à redução de tamanho de partícula em moinho analítico (IKA® A11 basic) e, posteriormente, passadas em tamis malha 150 µm e 250 µm. O material retido entre as malhas foi utilizado para as análises de solubilidade (*shake flask*) e perfil de dissolução aparato IV.

As misturas físicas foram preparadas a fim de comparativo entre as análises de caracterização dos *films casting* e dos extrusados.

4.11 Avaliação quantitativa da solubilidade

A avaliação da solubilidade do DFX foi realizada pelo método de *shake flask*, utilizando incubadora com plataforma de agitação orbital com temperatura controlada (marca QUIMIS, modelo Q816M22), sendo selecionada a proporção DFXHME 75:25 para tal análise, bem como sua mistura física, sendo comparadas com o DFX puro. A quantificação das amostras foi realizada por método cromatográfico indicativo de estabilidade. Os insumos utilizados nessa etapa foram pesados em balança analítica da marca METTLER TOLEDO®, modelo XP-205. A fase móvel e o sistema cromatográfico estão descritos abaixo:

- Técnica:
 - Cromatografia líquida de ultra eficiência com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta/visível (UPLC-UV/Vis – Waters® ACQUITY).

- Sistema Cromatográfico:
 - Fluxo: 0,4 mL/minuto
 - Detector: 247 nm
 - Volume injetado: 2 μ L
 - Temperatura: 40 °C
 - Coluna: Waters HSS C18 50 mm x 2,1 mm x 1,8 μ m
 - Tempo de retenção: Entre 6,3 minutos a 6,8 minutos
 - Tempo de corrida: 9 minutos
- Fase móvel:
 - Solução tampão fosfato 10 mM pH 6,5: Foi transferido 0,34 mL de ácido fosfórico 85% em 500 mL de água. O pH foi ajustado para 6,5 com solução de KOH.

Programa de Gradiente:

Tempo (min)	% Tampão	% Acetonitrila	Etapa
0,0 – 3,0	90	10	Isocrático
3,0 – 7,0	90 → 45	10 → 55	Linear
7,0 – 7,2	45 → 90	55 → 10	Linear
7,2 – 9	90	10	Isocrático

- Preparo dos meios de dissolução e solução diluente:
 - *Fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) pH 1,2:* Foi dissolvido 2 g de cloreto de sódio em 500 mL de água purificada. Foi adicionado cautelosamente 7 mL de ácido clorídrico P.A. Aguardou-se resfriar até temperatura ambiente, e o volume completado com água purificada qsp. 1000 mL. O pH foi ajustado para 1,2 \pm 0,05 com solução de ácido clorídrico 50% (v/v) ou hidróxido de sódio 50% (p/v).
 - *Tampão fosfato de potássio (TFP) pH 6,8:* Para cada 1 L de tampão, foi adicionado 6,805 g de fosfato de potássio monobásico e 0,896 g de NaOH em água purificada. O pH foi ajustado para 6,8 \pm 0,05 com soluções de NaOH ou HCl a 50%.
 - *Tampão fosfato de potássio monobásico pH 6,8 + 0,5% P20:* Para cada 1 L de tampão, foi adicionado 6,805 g de fosfato de potássio monobásico, 0,896 g de NaOH em água purificada e 5 g de polissorbato 20 em 800 mL de água purificada. A solução foi homogeneizada e o

volume completado para 1 L. O pH foi ajustado para $6,8 \pm 0,05$ com soluções de NaOH ou HCl a 50%.

- *Solução diluente*: Foi preparada uma mistura de Acetonitrila e água purificada (40:60).
- Preparo da curva de calibração:
 - *Solução estoque* – foi pesado cerca de 50 mg do padrão de DFX em um balão de 50 mL, adicionado dimetilformamida para solubilizar e foi levado ao ultrassom (marca Elmasonic, modelo E300H). O volume do balão foi completado com dimetilformamida, acertando o menisco e homogeneizando.
 - *Padrão 1* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para o balão volumétrico de 200 mL e o volume foi completado com diluente. [DFX] = 0,00500 mg/mL.
 - *Padrão 2* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para o balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com diluente. [DFX] = 0,0100 mg/mL.
 - *Padrão 3* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para o balão volumétrico de 20 mL e o volume foi completado com diluente. [DFX] = 0,050 mg/mL.
 - *Padrão 4* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para o balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com diluente. [DFX] = 0,100 mg/mL.
 - *Padrão 5* – foi transferido 5,0 mL da solução estoque para o balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com diluente. [DFX] = 0,500 mg/mL.
- Preparo das amostras:
 - A quantidade de fármaco utilizada foi determinada por meio da fórmula a seguir:

$$\text{Massa inicial do fármaco}_{mg} = \frac{2 \times \text{maior dose} \times \text{volume meio}}{250}$$
 - Nessa, *maior dose* é a maior dose posológica do medicamento em questão, em mg, disponível comercialmente, e *volume de meio* é o volume de meio, em mL, que se pretende usar no ensaio de solubilidade.
 - A quantidade de fármaco calculada acima foi pesada e transferida para frascos devidamente identificados, contendo 40 mL dos meios de

dissolução preparados acima. Cada condição foi preparada em duplicata.

- Procedimento:

- As amostras foram submetidas à agitação constante de 200 rpm e temperatura constante de 37 °C ±1 °C em incubadora, com agitação orbital por 24 horas. Para comprovação do equilíbrio, foram coletadas alíquotas em 2, 12, 20 e 24 horas, que foram centrifugadas (centrífuga da marca EPPENDORF, modelo 5804) imediatamente após a coleta, por 5 minutos a 5000 rpm. Após centrifugação, foi transferido 1 mL do sobrenadante para balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com solução diluente. As amostras foram quantificadas, utilizando método cromatográfico descrito acima.
- A concentração de fármaco dissolvida na alíquota foi calculada em mg/mL pela fórmula a seguir:

$$Conc (mg/mL) = \frac{A_a \times C_p \times T_p \times 10}{A_p \times 100}$$

Nessa, *Conc (mg/mL)* é a concentração de fármaco, em mg/mL, dissolvida na alíquota; A_a é a área do pico de DFX no cromatograma da solução amostra; C_p é a concentração, em mg/mL, da solução padrão; T_p é o teor do padrão em %; A_p é a área do pico de DFX no cromatograma da solução padrão; e 10 é o fator de diluição da solução amostra.

Os resultados foram avaliados por meio de análise de variância para medidas repetidas. A análise foi realizada no software Statistica 13 (TIBCO, 2018), ao nível de significância de 5%.

4.12 Ensaio de Dissolução (Aparato IV)

O ensaio de dissolução (aparato IV) foi realizado com o extrusado DFXHME 75:25, sua mistura física, e DFX puro, em duplicata, numa concentração final de 25 mg de DFX (Tabela 9). Todas as amostras foram pesadas diretamente nas células para pós, com auxílio de uma balança analítica (marca METTLER TOLEDO, modelo XP-205), e, posteriormente, foram acopladas ao dissolutor SOTAX CE 7 Smart.

Tabela 9 Amostras testadas no ensaio de dissolução Aparato IV.

Amostra	Quantidade Pesada (mg)
DFX Puro	25 mg
DFX Puro	25 mg
DFXHME 75:25	100 mg
DFXHME 75:25	100 mg
Mistura Física DFX + SLP (75:25)	100 mg
Mistura Física DFX + SLP (75:25)	100 mg

Para a realização do ensaio, utilizou-se um aparelho de dissolução (SOTAX) e as seguintes condições experimentais: aparato IV (fluxo contínuo); célula para grânulos e pós; filtro 2.7; tampão fosfato de potássio monobásico pH 6,8 + 0,5% P20, como meio de dissolução, mantido a $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$, sendo que, a cada 10 minutos, foram coletadas alíquotas de 60 mL (6 mL/min), resultando num tempo de análise de 160 minutos. Ao término das coletas, as amostras foram filtradas em filtro PET 0,20 μm e quantificadas por cromatografia líquida de ultra eficiência, com detecção por absorção molecular na região do ultravioleta/visível (UPLC-UV/Vis – Waters® ACQUITY).

- Sistema Cromatográfico:

- Fluxo: 0,4 mL/minuto
- Detector: 247 nm
- Volume injetado: 2 μL
- Temperatura: 40 $^{\circ}\text{C}$
- Coluna: Waters HSS C18 50 mm x 2,1 mm x 1,8 μm
- Tempo de retenção: Entre 6,3 minutos a 6,8 minutos
- Tempo de corrida: 9 minutos

- Fase móvel:

- Solução tampão fosfato 10 mM pH 6,5: foi transferido 0,34 mL de ácido fosfórico 85% em 500 mL de água. O pH foi ajustado para 6,5 com solução de KOH.

Programa de Gradiente:

Tempo (min)	% Tampão	% Acetonitrila	Etapa
0,0 – 3,0	90	10	Isocrático
3,0 – 7,0	90 → 45	10 → 55	Linear

7,0 – 7,2	45 → 90	55 → 10	Linear
7,2 – 9	90	10	Isocrático

- Preparo do meio de dissolução:

- *Tampão fosfato de potássio monobásico pH 6,8 + 0,5% P20:* Para cada 1 L de tampão, foi adicionado 6,805 g de fosfato de potássio monobásico, 0,896 g de NaOH em água purificada e 5 g de polissorbato 20 em 800 mL de água purificada. A solução foi homogeneizada e o volume completado para 1 L. O pH foi ajustado para $6,8 \pm 0,05$ com soluções concentradas de NaOH ou HCl a 50%.

- Preparo da curva de calibração:

- *Solução estoque* – foi pesado cerca de 50 mg do padrão de deferassirox em um balão de 50 mL, adicionado dimetilformamida para solubilizar e levado ao ultrassom (marca Elmasonic, modelo E300H). O volume do balão foi completado com dimetilformamida, acertando o menisco e homogeneizando.
- *Padrão 1* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para balão volumétrico de 200 mL e o volume completado com diluente. [DFX] = 0,00500 mg/mL.
- *Padrão 2* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para balão volumétrico de 100 mL e o volume completado com diluente. [DFX] = 0,0100 mg/mL.
- *Padrão 3* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para balão volumétrico de 20 mL e o volume completado com diluente. [DFX] = 0,050 mg/mL.
- *Padrão 4* – foi transferido 1,0 mL da solução estoque para balão volumétrico de 10 mL e o volume completado com diluente. [DFX] = 0,100 mg/mL.
- *Padrão 5* – foi transferido 5,0 mL da solução estoque para balão volumétrico de 10 mL e o volume completado com diluente. [DFX] = 0,500 mg/mL.

As solubilidades intrínsecas foram avaliadas por meio de análise de variância de um fator com blocos, considerando blocos os meios. As médias foram comparadas pelo teste de Tukey. A análise foi realizada no software Statística 13 (TIBCO, 2018), ao nível de significância de 5%.

4.13 Estudo de estabilidade do material extrusado

A avaliação de estabilidade do material extrusado DFXHME 75:25 foi realizada com o objetivo de constatar se o DFX foi mantido em sua forma amorfa ao longo do tempo de estudo ou se houve recristalização do fármaco no período determinado.

O estudo foi realizado em condições ambientais de temperatura e umidade, no período de 9 meses, e em condição acelerada (40 °C e 75% U.R.), no período de 6 meses. O material extrusado foi armazenado em saco plástico de polipropileno.

O extrusado submetido ao estudo de estabilidade foi avaliado após o período determinado por DRX. Foi utilizado um difratômetro Miniflex 600 da Rigaku Corporation, usando os softwares Miniflex Guidance e PDXL2 licenciado por Rigaku, utilizando as seguintes condições: 2θ : 2-50; passo ($^{\circ}$): 0.020; tempo/ passo: 40s; fendas DS $1/16^{\circ}$, velocidade de varredura: $2,5^{\circ}$ /minuto, máscara 15 mm, AS 6.4 mm, tubo de $\text{CuK}\alpha 1$, detector D/Tex Ultra e porta-amostra zero background (Si).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização do DFX e do SLP

5.1.1 Termogravimetria (TGA)

A temperatura inicial de decomposição térmica dos componentes individuais é um parâmetro importante para o processo de HME, pois permite determinar qual a temperatura máxima de trabalho, a fim de evitar a degradação dos insumos da formulação. A Figura 14 apresenta a curva TGA do DFX aquecido até 800 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio. O DFX apresenta aos 100 °C uma perda de aproximadamente 0,650%, correspondente à água adsorvida e inicia sua decomposição aos 260 °C (T_{onset}), com uma perda de aproximadamente 55,544% de massa, seguida por um segundo evento de decomposição com T_{onset} 470 °C, até sua total decomposição.

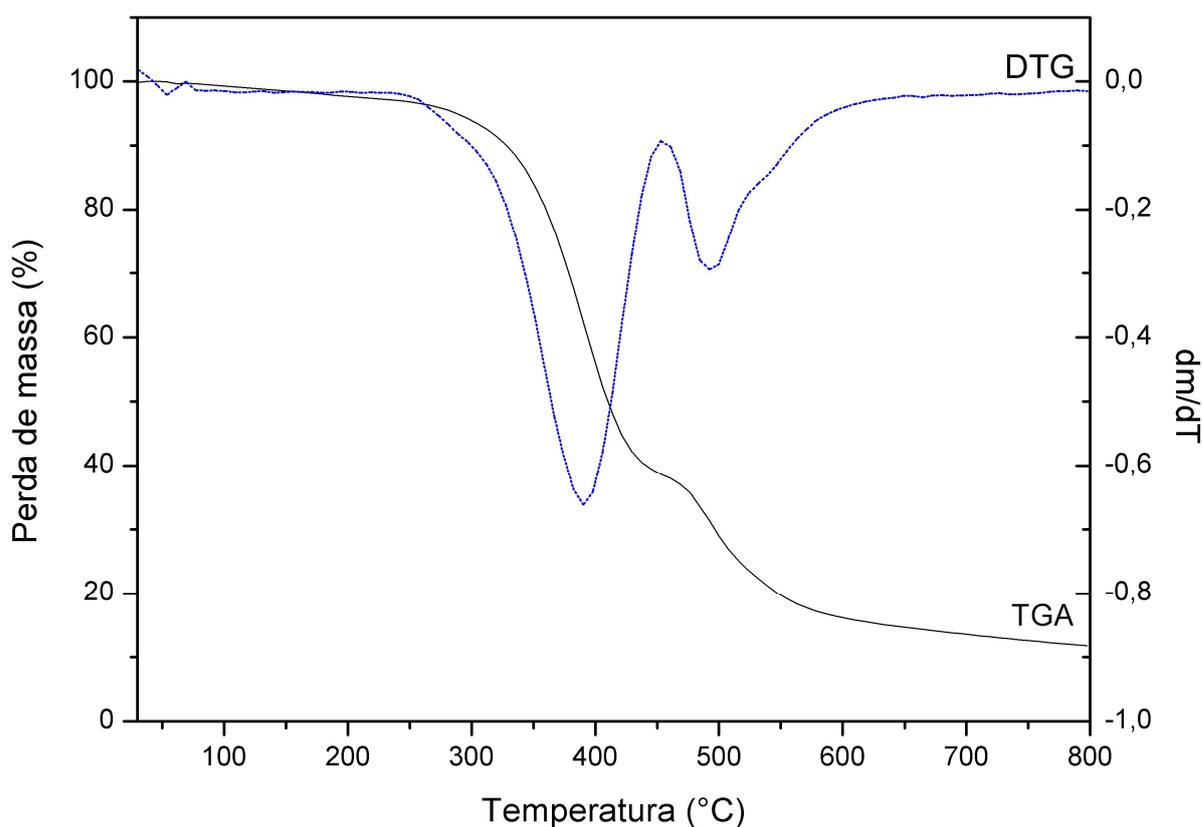


Figura 14 Curva TGA obtida a 10 °C/min⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) do DFX. Fonte: dados da pesquisa.

A Figura 15 demonstra perda de massa significativa após o SLP atingir aproximadamente 280 °C, um pouco acima do que a literatura menciona (278 °C), e perda de aproximadamente 4,21% de massa na temperatura de trabalho (165 °C).

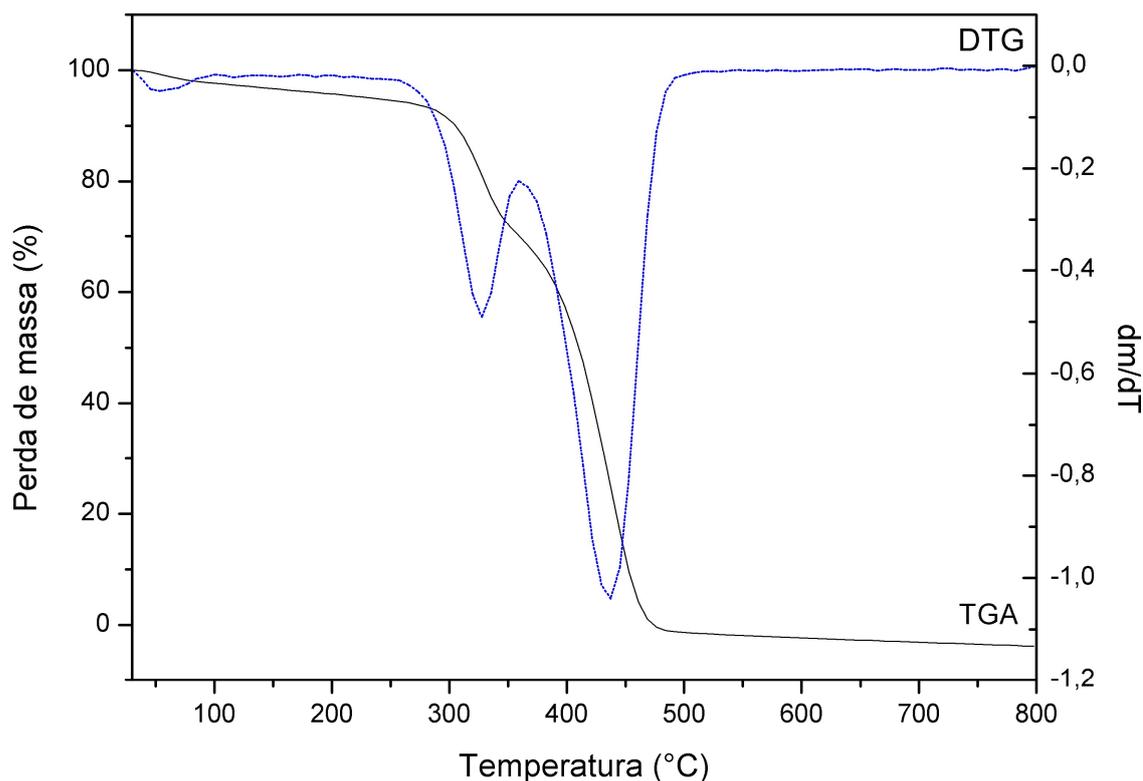


Figura 15 Curva TGA obtida a $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}^{-1}$ e sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) do SLP.
Fonte: dados da pesquisa.

Conforme observado anteriormente, pela maior estabilidade térmica do polímero SLP, a temperatura limitante de trabalho (temperatura máxima do processo de extrusão) é a temperatura de decomposição do DFX, ou seja, a partir de $260\text{ }^{\circ}\text{C}$. Apesar do material permanecer por pouco tempo na extrusora sob temperatura, em torno de 30 segundos a 5 minutos (KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012), por segurança, decidiu-se trabalhar com temperatura máxima de até $165\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC permitem elucidar as transições térmicas, as quais estão fortemente associadas à estrutura cristalina (polimorfismo) dos compostos. O evento de fusão geralmente é evidenciado em compostos cristalinos, sendo que tal evento não aparece em compostos amorfos, salvo algumas exceções. A curva de DSC do DFX, ilustrada na Figura 16, evidenciou a endoterma de fusão ($T_{\text{onset}} = 261,53\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{pico}} = 262\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H_{\text{Fusão}} = 146,52\text{ J/g}$), sem degradação. De acordo com Mutz (2012), a Forma A apresenta um único evento endotérmico de fusão próximo de $261\text{ }^{\circ}\text{C}$. Essa informação, em comparação aos resultados obtidos, demonstra que o fabricante MSN produz a forma A do ativo, sendo esta a forma termodinamicamente mais estável.

Além disso, foi verificado ausência de eventos até a fusão. O aumento da temperatura não demonstrou mudanças polimórficas.

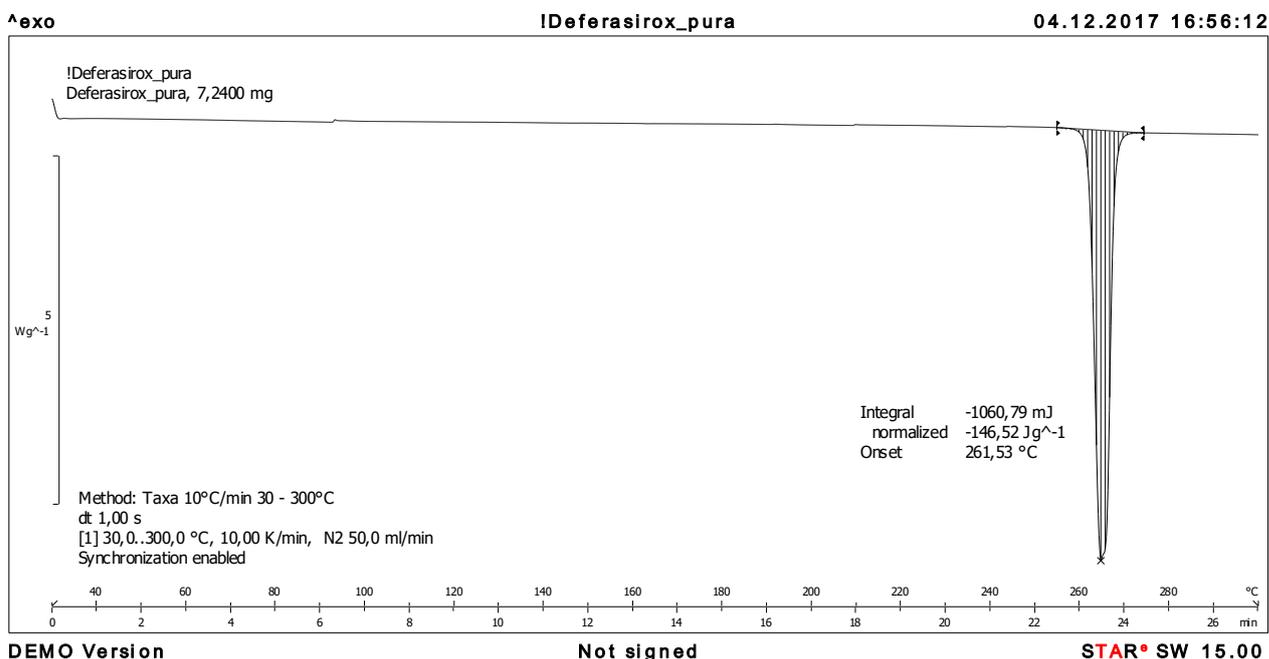


Figura 16 Curva de DSC, obtida sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) e a 10 °C/min⁻¹ do DFX.
Fonte: dados da pesquisa.

Conforme Figura 17, a curva de DSC do polímero SLP ilustra sua temperatura de transição vítrea em torno de 70 a 80 °C, muito próximo dos dados da literatura. Devido ao não aparecimento de um evento de fusão, confirma-se que o polímero é amorfo.

Os valores de T_g são muito importantes para o processo de extrusão a quente, visto que se deve trabalhar com temperaturas de 15 a 60 °C acima dos valores de T_g, a fim de garantir que o polímero esteja em sua forma mais maleável, proporcionando a dispersão e solubilização do fármaco (CROWLEY et al., 2007). Assim, a temperatura de trabalho deve ser acima de 90 °C, limitado pela temperatura de degradação do polímero e/ou fármaco.

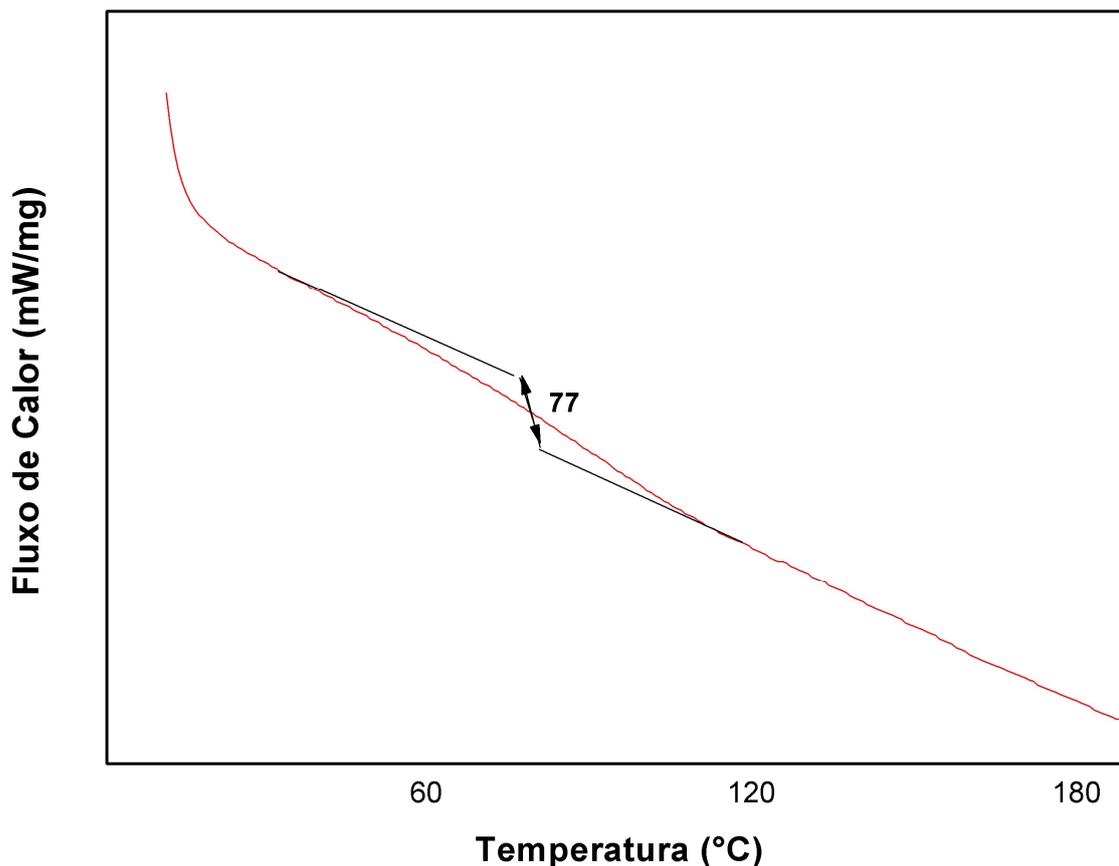


Figura 17 Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e a $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ do polímero SLP, enfatizando o evento de T_g .
Fonte: dados da pesquisa.

5.1.3 Infravermelho por transformada de Fourier (IR)

As análises de infravermelho por transformada de Fourier (IR), permitem estudar a natureza vibracional das moléculas, as quais podem (em alguns casos) mostrar evidências das propriedades cristalinas dos compostos.

A Figura 18 apresenta o espectro de IR do DFX, produzido pelo fabricante MSN, exibindo bandas características em 3325 cm^{-1} (estiramento O-H), 3042 cm^{-1} (estiramento C-H aromático), 1682 cm^{-1} (estiramento C=O), 1607 , 1584 , 1517 e 1473 cm^{-1} (estiramento C=N e C=C), 1279 e 1220 cm^{-1} (estiramento C-N), 769 e 747 cm^{-1} (dobramento C-H fora do plano). Rao e Thomas (2012) obtiveram espectros semelhantes aos do trabalho, confirmando a estrutura química do DFX (RAO et al., 2012; THOMAS et al., 2012).

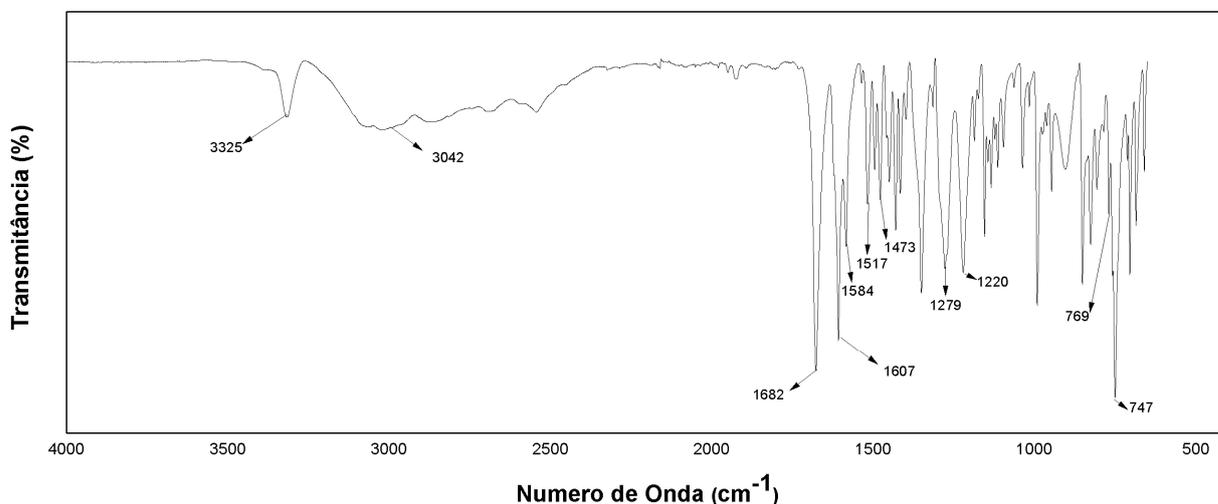


Figura 18 Espectro de IR do DFX produzido pelo fabricante MSN.
Fonte: dados da pesquisa.

O espectro de IR do SLP é ilustrado na Figura 19, demonstrando bandas características em aproximadamente 2925 e 2857 cm^{-1} (estiramento C-H), 1733 cm^{-1} (OC (O)), 1631 cm^{-1} (C=(O)-N), 1369 cm^{-1} (COC) e 1231 cm^{-1} (OC (O) ou NH). Lan e colaboradores (2010) obtiveram espectros semelhantes aos do trabalho, confirmando a identidade química do SLP.

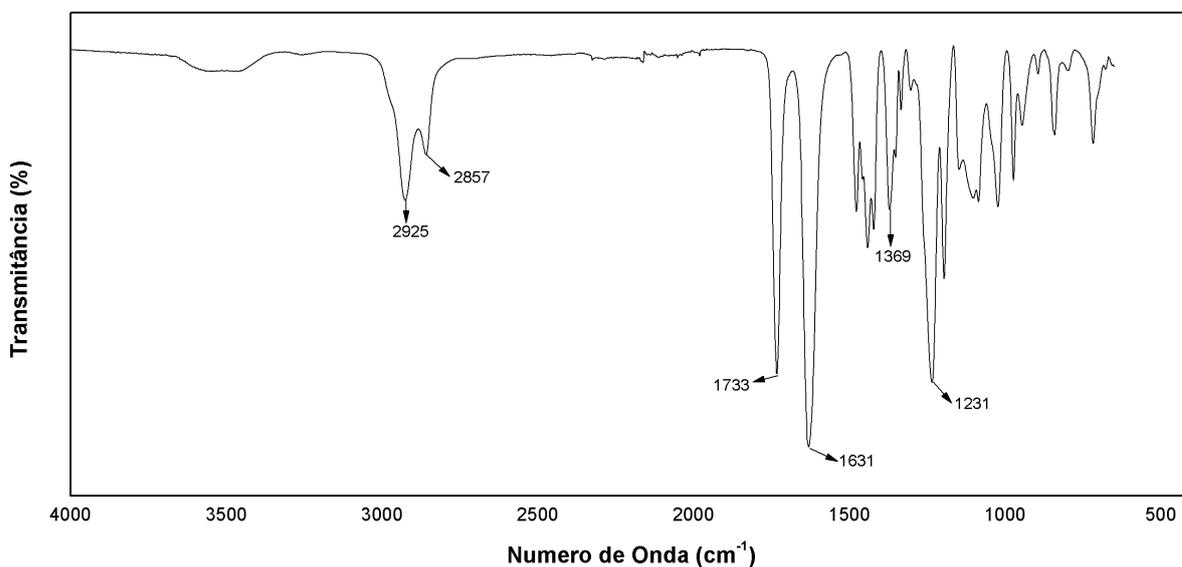


Figura 19 Espectro de IR do SLP, produzido pela BASF®.
Fonte: dados da pesquisa.

5.1.4 Difração de raios-X (DRX)

Conforme demonstrado na Figura 20, o DFX apresenta um padrão de difração de raios-X com picos num ângulo de refração 2 theta (Θ) de 9,95 °, 10,54 °, 14,07 °, 16,56 °, 23,13 °, 25,13 °, 25,72 ° e 26,42 °.

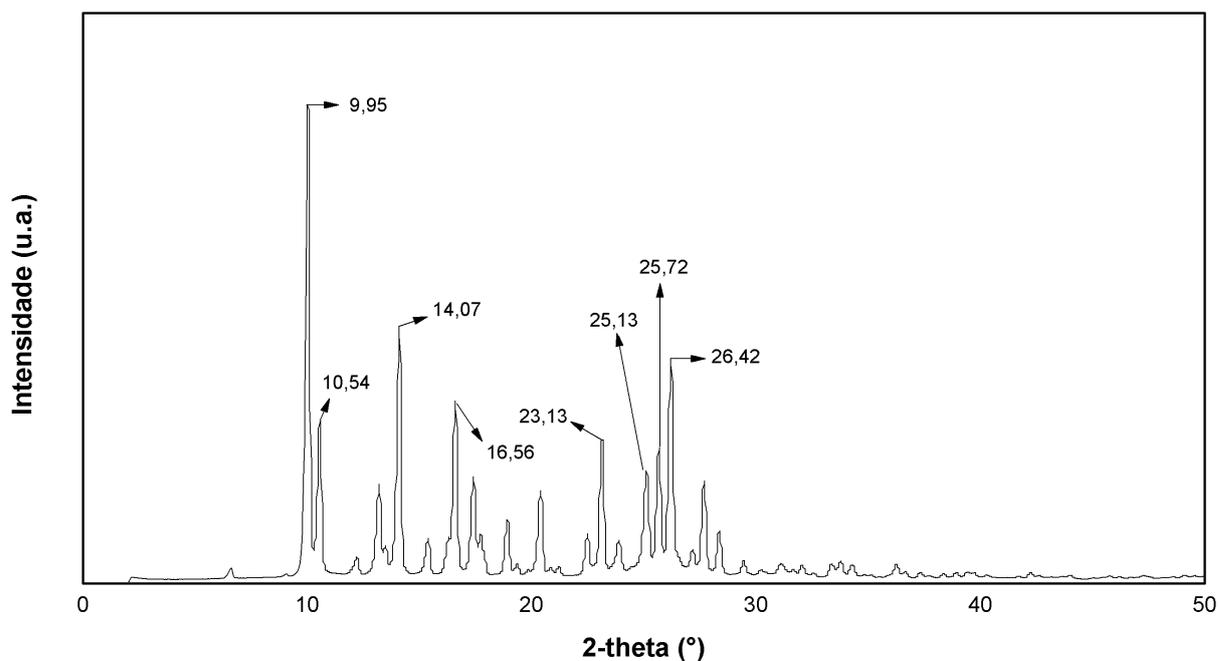


Figura 20 Difratograma do DFX (MSN).
Fonte: dados da pesquisa.

Mutz (2012) obteve um padrão de difração de raios-X com picos semelhantes aos encontrados no presente trabalho (Tabela 10). Segundo ele, a forma polimórfica A é a mais estável do DFX.

Tabela 10 Comparativo dos picos de Difração de Raios-X da forma cristalina A de deferasirox, encontrados no presente trabalho (*) e por Mutz (2012) (**).

2Θ (°)*	2Θ (°)**
9,95	10,0
10,54	10,5
14,07	14,1
16,56	16,6
23,13	23,1
25,13	25,1
25,72	25,7
26,42	26,2

De acordo com a comparação realizada entre os padrões de raios-X na tabela acima, foi possível confirmar que o IFA utilizado neste trabalho condiz com a forma polimórfica A.

A difratometria de raios-X foi realizada para confirmar o estado amorfo do polímero SLP. Um amplo halo foi detectado, confirmando a ausência de material cristalino na polímero (Figura 21).

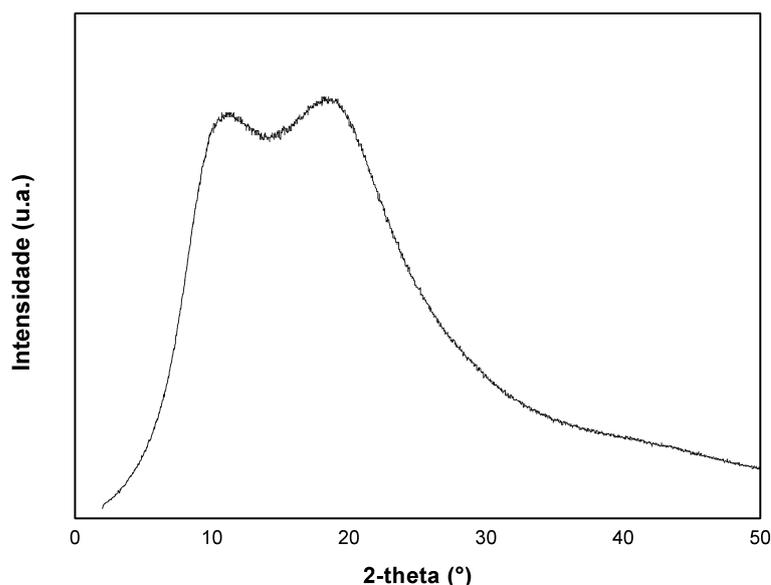


Figura 21 Difratograma do SLP (BASF®).
Fonte: dados da pesquisa.

Normalmente, a ocorrência de uma forma sólida não cristalina (amorfa) pode ser determinada pela observação da perda da difração de raios-X, distinta de picos característicos de ordem cristalina, e a aparência de um padrão geral de “halo” (BATES et al., 2006).

5.1.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A Figura 22 apresenta as microscopias de MEV do DFX e do SLP. De acordo com a fotografia do DFX, foi possível notar que as partículas apresentam geometria irregular, comparadas a cristais, em que se supõe um tamanho de partícula uniforme, sem a presença de cristais grandes, e com aspecto aglomerado. Esse resultado corrobora com o que foi verificado na análise de tamanho de partícula, a qual sugere que o material tenha sido micronizado. Conforme microscopia do SLP, foi possível

observar a superfície irregular do polímero e sua morfologia esférica, o que foi verificado em sua forma macro, que apresentou alta fluidez.

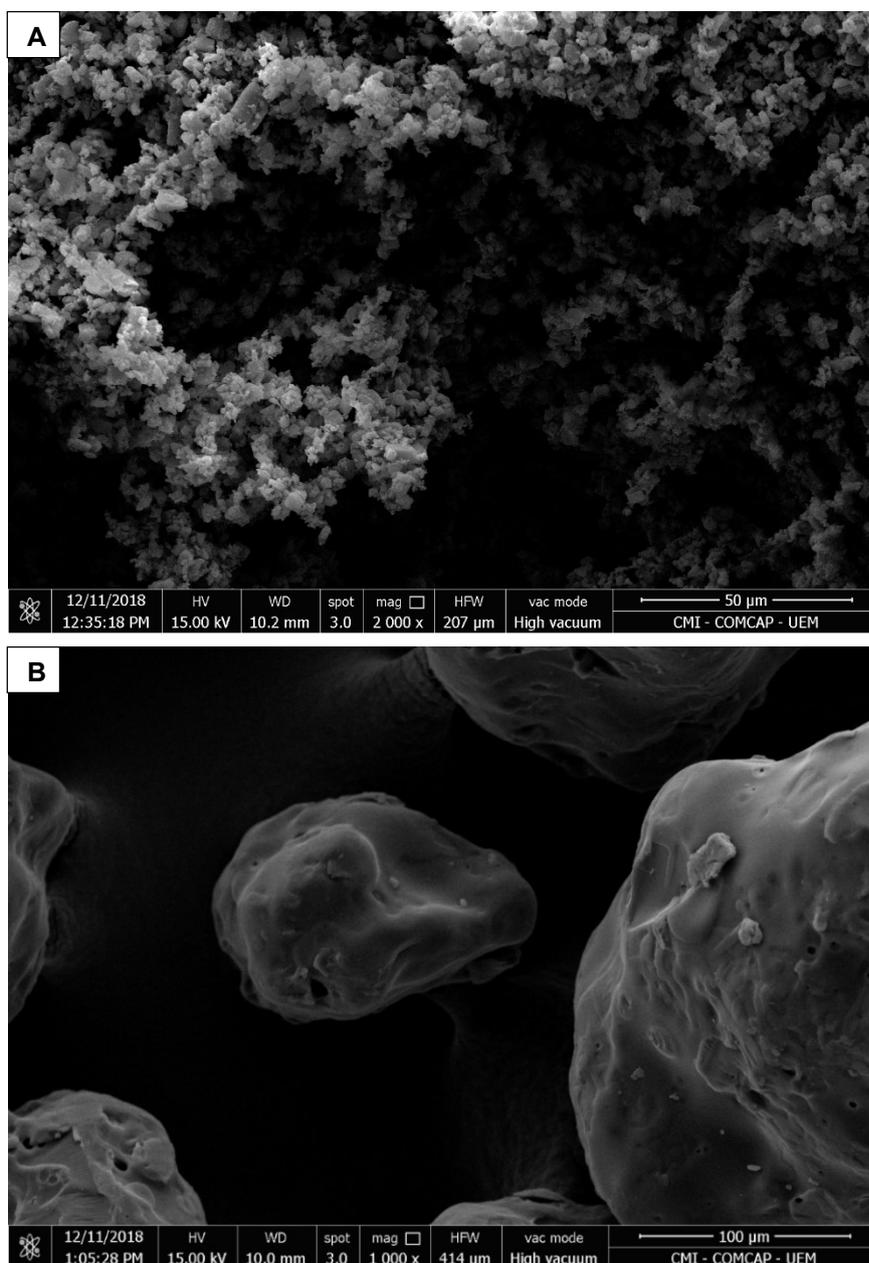


Figura 22 Micrografia Eletrônica de Varredura do DFX (A) e do SLP (B), com aumento de 2.000 vezes e 1.000 vezes, respectivamente.

Fonte: dados da pesquisa.

5.1.6 Microscopia óptica com luz polarizada (MOLP)

O microscópio de luz polarizada é composto por duas lentes que permitem a passagem da luz de forma laminar. Se os eixos dos planos em que a luz pode atravessar a 1ª lente (polarizador) e a 2ª lente (analisador) forem ortogonais, não haverá passagem de luz e o campo fica totalmente escuro. Se uma estrutura cristalina,

com características anisotrópicas (birrefringência), for colocada entre as duas lentes, será refratada a luz incidente num determinado ângulo. A rotação do analisador permitirá a passagem da luz quando o eixo do seu plano coincide com o eixo ótico de anisotropia. Com essas condições, o cristal surgirá brilhante num campo escuro (BARROS; LARANJEIRA, 2016).

Ao se colocar um objeto amorfo (não refringente) na platina do microscópio, com os prismas na mesma posição em ângulo reto, nada poderá ser visto, porque os raios de luz não foram divididos pelo objeto. Porém, se, na platina, for colocado um objeto cristalino ou birrefringente, uma imagem luminosa irá aparecer em fundo escuro.

A análise de microscopia com luz polarizada revelou a presença de birrefringência no material, indicando a presença de material cristalino, e, conseqüentemente, uma ordem molecular, conforme Figura 23. Tal resultado corrobora com o resultado de DRX, indicando a característica cristalina do ativo DFX.

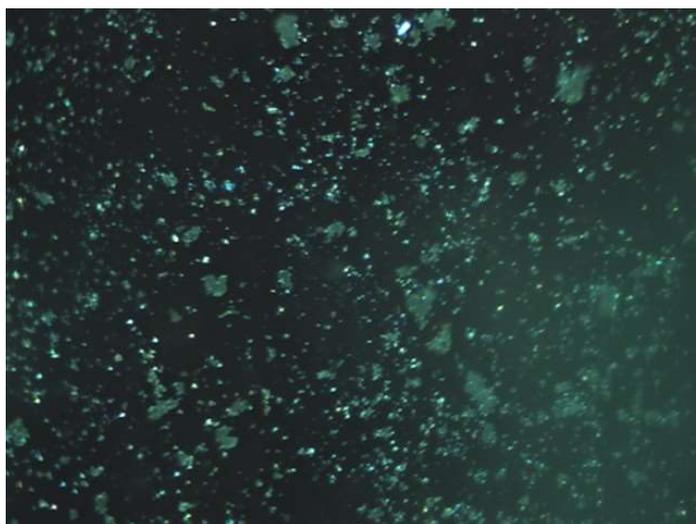


Figura 23 DFX com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).
Fonte: dados da pesquisa.

Já a MOLP do polímero SLP, não revelou qualquer presença de birrefringência na amostra, indicando desordem molecular, ou seja, que o material é amorfo.

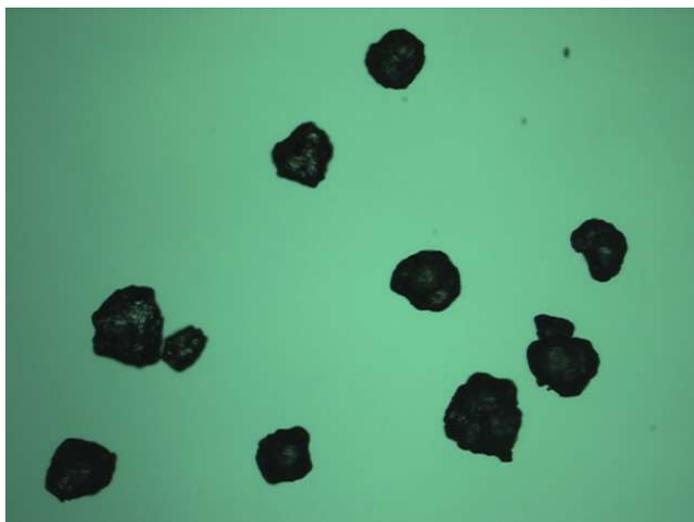


Figura 24 SLP com aumento de 4 vezes (por microscopia óptica com luz polarizada).
Fonte: dados da pesquisa.

5.1.7 Análise de umidade e tamanho de partícula

O ensaio de umidade com o DFX foi realizado pelo método de perda por dessecação, obteve resultado 0,11%. Já para tamanho de partícula, DFX apresentou D (0,1): 0,785 μm / D (0,5): 2,488 μm / D (0,9): 5,402 μm .

Na análise de tamanho de partícula, a técnica de difração a laser realiza a medição da variação angular na intensidade da luz, difundida à medida que um feixe de laser interage com as partículas dispersas da amostra. Tal técnica se baseia no princípio de que, quanto menor o tamanho da partícula, maior o ângulo de difração de um feixe luminoso que atravessa uma gama de partículas, enquanto partículas grandes dispersam a luz em pequenos ângulos. Os dados sobre a intensidade da dispersão angular são então analisados para calcular o tamanho das partículas responsáveis por criar o padrão de dispersão, com base na teoria de Mie. O tamanho das partículas é indicado como o diâmetro de uma esfera de volume equivalente (MALVERN PANALYTICAL, 2019).

5.1.8 Teor

O ensaio de teor foi realizado conforme monografia da BP (BRITISH PHARMACOPEIA, 2018) e apresentou resultado de 99,95% de pureza, sendo a especificação de 98,00 a 102,00%, calculado em base seca.

5.2 Pré-Formulação: obtenção e caracterização de *films casting*

De acordo com KOLTER (2012), para analisar a capacidade de solubilização do polímero para um fármaco específico, devem ser aplicadas quantidades crescentes de API para o modo *film casting* (5 a 50% p/p de conteúdo API, em 5 etapas). Quanto maior a concentração de fármaco dissolvida, maior a capacidade de solubilização. Uma solução sólida resulta em filmes claros e suaves. Cristais de droga podem ser facilmente reconhecidos como a precipitação amorfa (filmes opacos).

Portanto, para definir a concentração ideal de DFX que será usada no processo de extrusão, filmes finos foram obtidos a partir de diferentes proporções de polímero e DFX (DFXFC 95:5, DFXFC 90:10, DFXFC 30:70, DFXFC 75:25, DFXFC 60:40 e DFXFC 50:50 em massa), dissolvidos em álcool etílico 99%, com auxílio de aquecimento. Ao final do preparo, observou-se visualmente o aspecto de cada solução, em que, na obtenção de uma solução translúcida, sugere-se que ela esteja amorfa. Caso a solução tenha ficado com aspecto opaco ou manchado, sugere-se que ela está cristalina.

Os resultados dos experimentos de *film casting* são apresentados na Tabela 11. Com exceção da proporção 50/50% (p/p), nas demais proporções houve a solubilização total do DFX, devido ao aspecto translúcido atingido. A solução 50/50% demonstrou que não houve a solubilização completa do DFX, pois obteve um aspecto opaco, mesmo após horas sob agitação e aquecimento.

Tabela 11 Característica óptica do DFX após o método de film casting com o polímero SLP, em proporções crescentes.

Formulação	Razão Deferasirox/Soluplus®	Característica óptica
DFXFC 5:95	5/95% (p/p)	Translúcido
DFXFC 10:90	10/90% (p/p)	Translúcido
DFXFC 25:75	25/75% (p/p)	Translúcido
DFXFC 30:70	30/70% (p/p)	Translúcido
DFXFC 40:60	40/60% (p/p)	Translúcido
DFXFC 50:50	50/50% (p/p)	Opaco



Figura 25 *Film casting* obtido após secagem e aplicação de vácuo, já retirado da placa de teflon, com aspecto translúcido.

Fonte: dados da pesquisa.

Para confirmar a amorfização das amostras DFXFC 95:5, DFXFC 90:10, DFXFC 75:25, DFXFC 70:30 e DFXFC 60:40 foram realizadas análises de difratometria de raios-X e microscopia óptica com luz polarizada, frente a suas misturas físicas (DFXMF 95:5, DFXMF 90:10, DFXMF 75:25, DFXMF 70:30 e DFXMF 60:40).

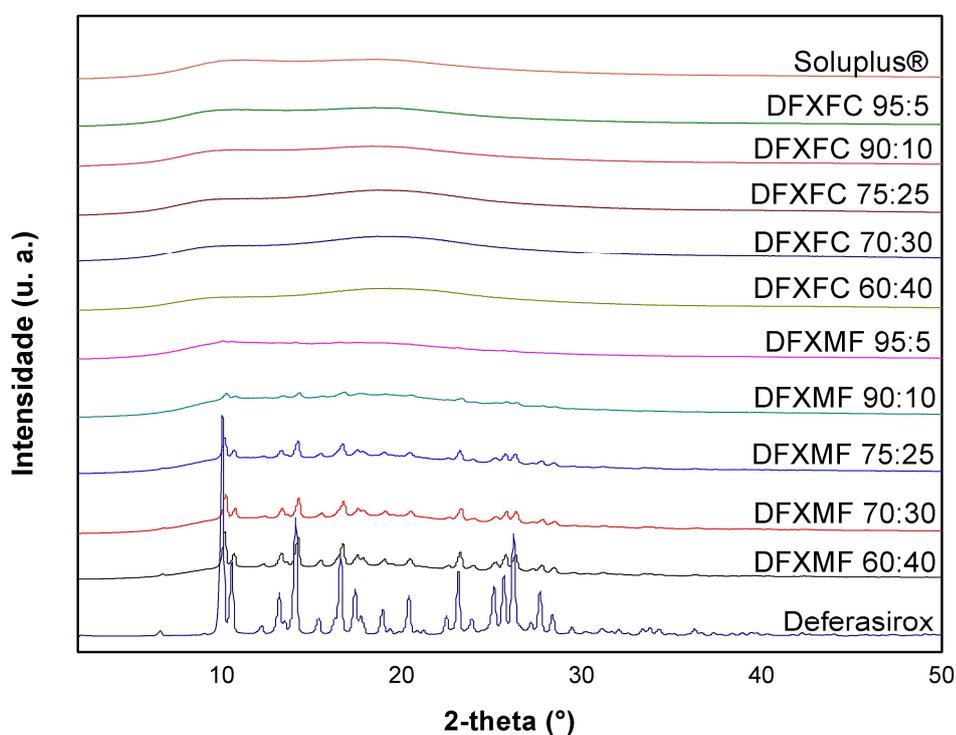


Figura 26 Difratogramas de Soluplus®, DFXFC 95:5, DFXFC 90:10, DFXFC 75:25, DFXFC 70:30, DFXFC 60:40, DFXMF 95:5, DFXMF 90:10, DFXMF 75:25, DFXMF 70:30, DFXMF 60:40 e Deferasirox.

Fonte: dados da pesquisa.

Conforme apresentado na Figura 26, em todas as proporções avaliadas houve o total desaparecimento dos picos característicos do DFX, demonstrando que o DFX presente nas amostras foi amorfizado. Já nas misturas físicas, há a presença de picos característicos do DFX em todas as proporções, e observou-se que, quanto maior a quantidade de SLP em relação ao DFX, menor é a intensidade dos picos, uma vez que a intensidade é proporcional à quantidade de material cristalino na amostra.

A análise de microscopia com luz polarizada revelou a presença de birrefringência nas misturas físicas, indicando ordem molecular e, conseqüentemente, a presença de cristais. Tal resultado corrobora com o resultado de DRX, indicando a característica cristalina do ativo DFX. Isso já era esperado, pois, na mistura física, não houve solubilização do DFX. A mistura física foi utilizada apenas como comparativo.

Já a MOLP dos *films casting* (Figura 27) não revelou qualquer presença de birrefringência na amostra, indicando desordem molecular, ou seja, que o material é amorfo.

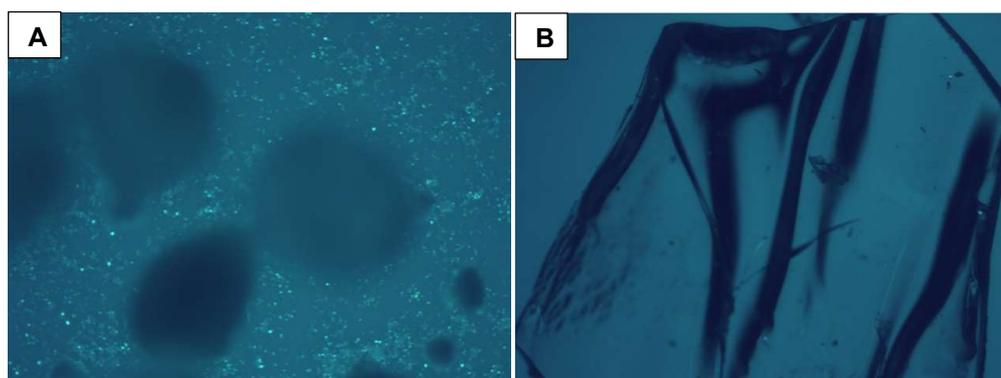


Figura 27 DFXMF 75:25 com aumento de 10 vezes (A) e DFXFC 75:25 com aumento de 4 vezes (B) (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).

Fonte: dados da pesquisa.

Utilizando o método de *film casting*, foi possível verificar a viabilidade da amorfização dos materiais, sendo este, um bom indicativo para seguir com o processo de extrusão a quente.

5.3 Preparação das dispersões sólidas por meio da técnica HME

Como o medicamento comercial contendo o ativo DFX apresenta uma alta concentração de ativo, além da melhora da solubilidade, o objetivo desse processo também foi maximizar a relação DFX:SLP, para conseguir a máxima carga de ativo frente ao polímero com total solubilização e amorfização do DFX. Dessa maneira, a

condição 95:5% (p/p) foi descartada, por ser a menor relação encontrada, não sendo viável para um produto comercial. A Tabela 12 apresenta as formulações utilizadas no processo de extrusão, determinadas pelos resultados dos experimentos de *film casting*, bem como os parâmetros utilizados no processo de extrusão.

Tabela 12 Formulações utilizadas no processo de extrusão a quente, determinadas pelos resultados obtidos nos *films casting*.

Formulação	[] Deferasirox	[] Soluplus®
DFXHME 90:10	10%	90%
DFXHME 75:25	25%	75%
DFXHME 60:40	40%	60%

Durante todos os processos, foram mantidos constantes os parâmetros de temperatura de extrusão, velocidade e configuração das roscas da extrusora, da velocidade da esteira e do peletizador.

No processo de extrusão, o ativo DFX é pré-misturado com o polímero SLP, sendo então carregados para dentro da extrusora, por meio do funil de alimentação. As primeiras zonas realizam o transporte do material ainda no estado sólido. Após isso, o material já começa a ser fundido, percorrendo as zonas de mistura e, logo na sequência, as zonas de transporte. No final do processo, ocorre a degaseificação do material, que promove a retirada das bolhas de ar do produto final. Logo após a degaseificação, o material é extrusado para fora da matriz, onde é moldado e direcionado para uma esteira de resfriamento. Tal processo promove a diminuição da temperatura do polímero de forma abrupta, para temperaturas abaixo da sua transição vítrea, a fim de evitar a recristalização do fármaco. Após o resfriamento, os extrusados são direcionados ao peletizador.

Segundo Kolter e colaboradores (2012), os elementos de transporte são usados principalmente no início do processo, quando a temperatura de aquecimento é menor e o material ainda está no estado sólido, em locais após a mistura para evitar o bloqueio e aumento da pressão interna, na região de degaseificação e na saída do barril, sendo que, quanto mais largo o elemento, mais rápido é o transporte. Além disso, não possuem angulações em suas extremidades, facilitando o escoamento do material para fora do equipamento.

A configuração dos elementos das roscas, utilizados no processo de extrusão a quente, desempenha papel fundamental no produto final obtido. Tais elementos são dispostos em diferentes ângulos de posicionamento, sendo responsáveis pela plastificação, mistura e dispersão. A capacidade de mistura e cisalhamento do material é ampliada com o aumento dos ângulos, enquanto as propriedades de transporte podem diminuir. Neste trabalho, foram utilizados ângulos de 30, 60 e 90 °, sendo que 30 e 60 ° possuem caráter de avanço (transporte) e 90 °, caráter neutro, empurrando o material para a frente e para trás.

Tabela 13 Parâmetros utilizados no processo HME para as formulações avaliadas.

Formulação	Velocidade Alimentação (RPM)	Velocidade Rosca (RPM)	Torque (%)	Velocidade Esteira (RPM)	Velocidade Peletizador
DFXHME 90:10	5	150	60-70	3	Mínimo
DFXHME 75:25	3 a 12	150	80	3	Mínimo
DFXHME 60:40	8 a 12	150	85	3	Mínimo

Na Tabela 14 estão descritas as temperaturas de cada zona de aquecimento utilizadas no processo de extrusão, para ambas as formulações.

Tabela 14 Parâmetros de temperatura utilizados no equipamento durante o processo de extrusão a quente.

Zona de aquecimento	Die	Zona 8	Zona 7	Zona 6	Zona 5	Zona 4	Zona 3	Zona 2
Temperatura	165 °C	160 °C	160 °C	140 °C	120 °C	100 °C	80 °C	80 °C

As imagens dos materiais após a peletização podem ser visualizadas na Figura 28. Todas as formulações apresentaram coloração amarela (em diferentes intensidades), com características de um fio fino e quebradiço. Porém, apenas as formulações DFXHME 90:10 e DFXHME 75:25 obtiveram aspecto vítreo e translúcido. A formulação DFXHME 60:40 ficou com aspecto opaco. Diante disso, foi possível verificar que, quanto maior a quantidade de DFX na formulação, mais opacos ficaram os extrusados.



Figura 28 Extrusados DFXHME 90:10 (A) e DFXHME 75:25 (B), ambos com aspecto translúcido, e extrusado DFXHME 60:40 (C), com aspecto opaco.
Fonte: dados da pesquisa.

Além disso, foi possível verificar que o aumento da concentração de DFX na mistura aumentou a viscosidade do material e, conseqüentemente, aumentou o torque da máquina. O torquímetro localizado na parte final do equipamento, ao atingir valores de pressão muito altos, faz com que a extrusora emita um sinal sonoro de alerta e, logo após, interrompa o processo até que a pressão alcance valores menores. Dentre as formulações, a DFXHME 60:40 apresentou maior torque (85%) e maior variação da taxa de alimentação (8-12 RPM), devido ao fluxo pobre do pó.

A concentração do fármaco, a capacidade de solubilização do carreador e a viscosidade do extrusado são muito importantes no favorecimento e na viabilidade do processo de extrusão. Conforme foi havendo um aumento da concentração de DFX na mistura, observou-se uma maior dificuldade de extrusão, o que pode ser comprovado pelos valores de torque. Na temperatura de extrusão definida o DFX, por apresentar alta temperatura de fusão, mantém-se no estado sólido. A partir da temperatura de transição vítrea do polímero SLP (transição para o estado borrachoso), ocorre uma diminuição na sua viscosidade, ganhando comportamento fluido, comparado a um líquido, o que promove a solubilização das partículas sólidas do fármaco pela intensificação da mistura. Assim, o aumento da viscosidade da solução sólida formada ocorre em função da proporção de fármaco dissolvida. Porém, tal processo é limitado pela solubilidade do fármaco no polímero. A presença de sólidos não dissolvidos, entretanto, também eleva a viscosidade da mistura, uma vez que se forma uma pasta, dificultando a extrusão. Tal fato foi observado na formulação DFXHME 60:40, que, posteriormente, mostrou-se não estar totalmente solubilizada.

A utilização de lubrificantes e/ou plastificantes, os quais reduzem a T_g do polímero, faz com que ocorra um deslizamento mais fácil entre as cadeias poliméricas, obtendo um extrusado com menor viscosidade, auxiliando, dessa forma, na mistura

dos materiais dispersados (fármaco e excipientes). Assim, um valor igual ou superior a 40% de DFX na formulação sem o uso de adjuvantes torna o processo inviável e, dessa maneira, deve-se propor formulações com valores de torque menores, de modo a obter processos tangíveis.

5.4 Caracterização do material extrusado

5.4.1 Termogravimetria (TGA)

As Figuras 29, 30 e 31 demonstram a perda de massa da formulação DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40, respectivamente, demonstrando que, na temperatura máxima atingida durante o processo de extrusão (165 °C), provavelmente, não ocorreu a degradação do ativo, e sim a perda de água, principalmente do polímero SLP, pois o valor percentual de queda, 3,19%, 1,21% e 3,32%, respectivamente, ficou próximo ou inferior ao valor de umidade do SLP (2,82%). A perda de massa considerável acontece em torno de 267 °C para ambas as formulações, atribuídas à degradação do DFX.

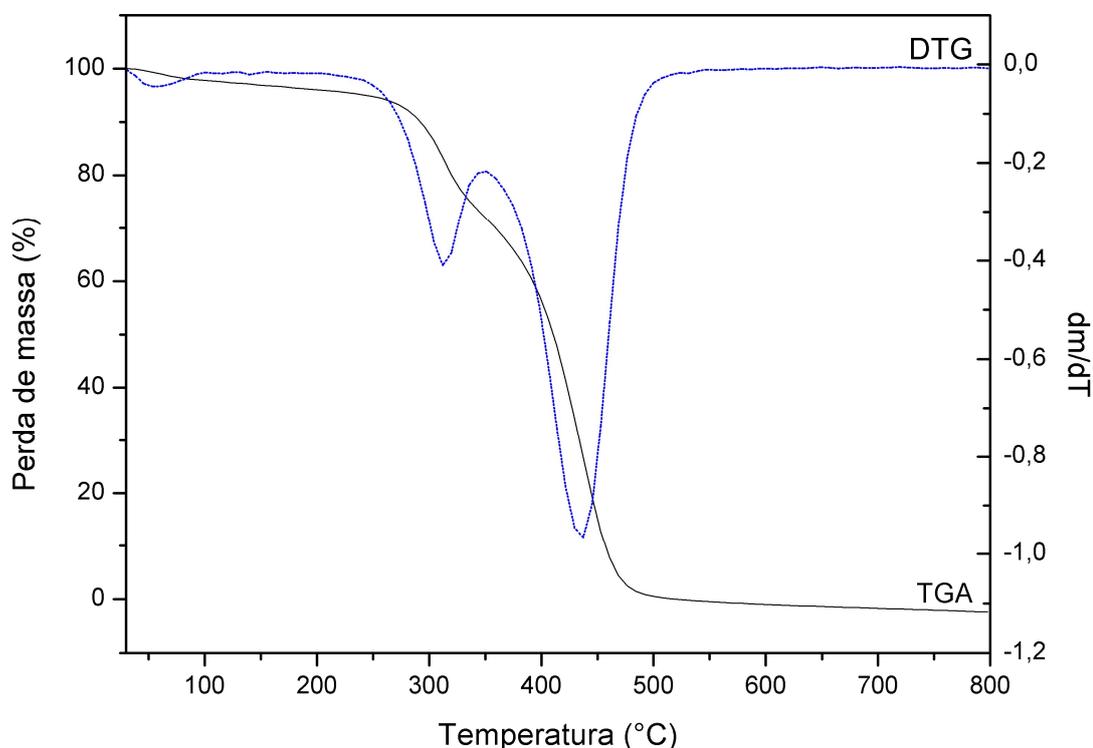


Figura 29 Curva TGA obtida a 10 °C/min⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) da formulação DFXHME 90:10.
Fonte: dados da pesquisa.

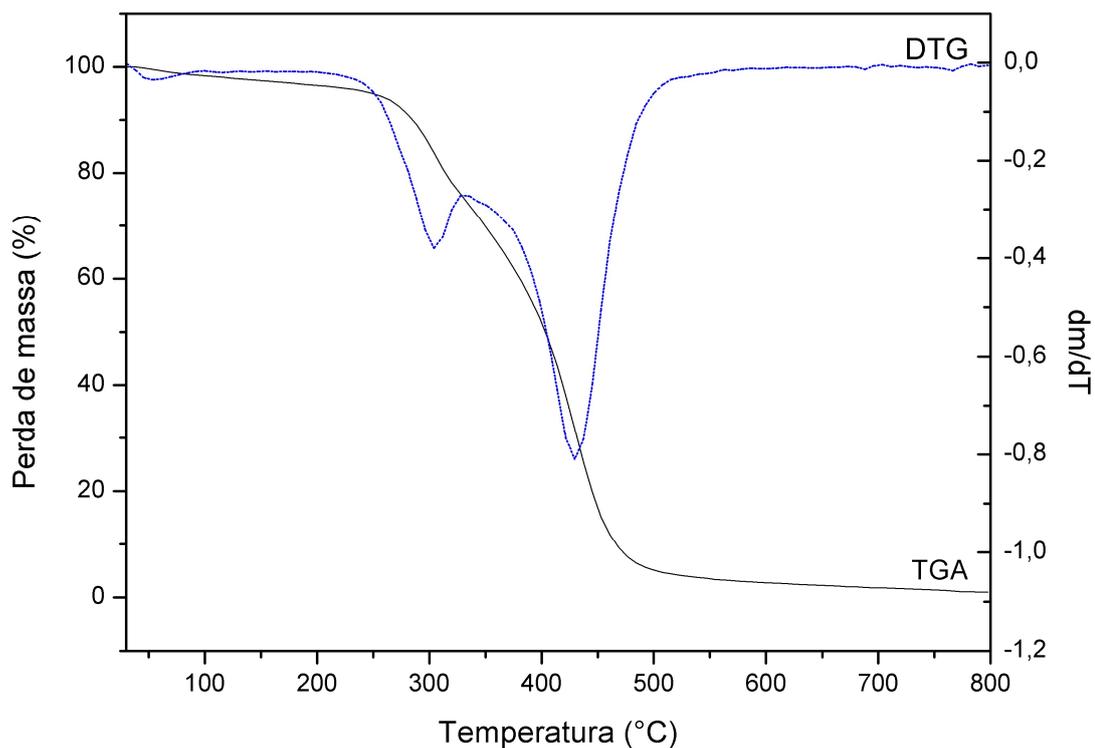


Figura 30 Curva TGA obtida a $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}^{-1}$ e sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da formulação DFXHME 75:25.
Fonte: dados da pesquisa.

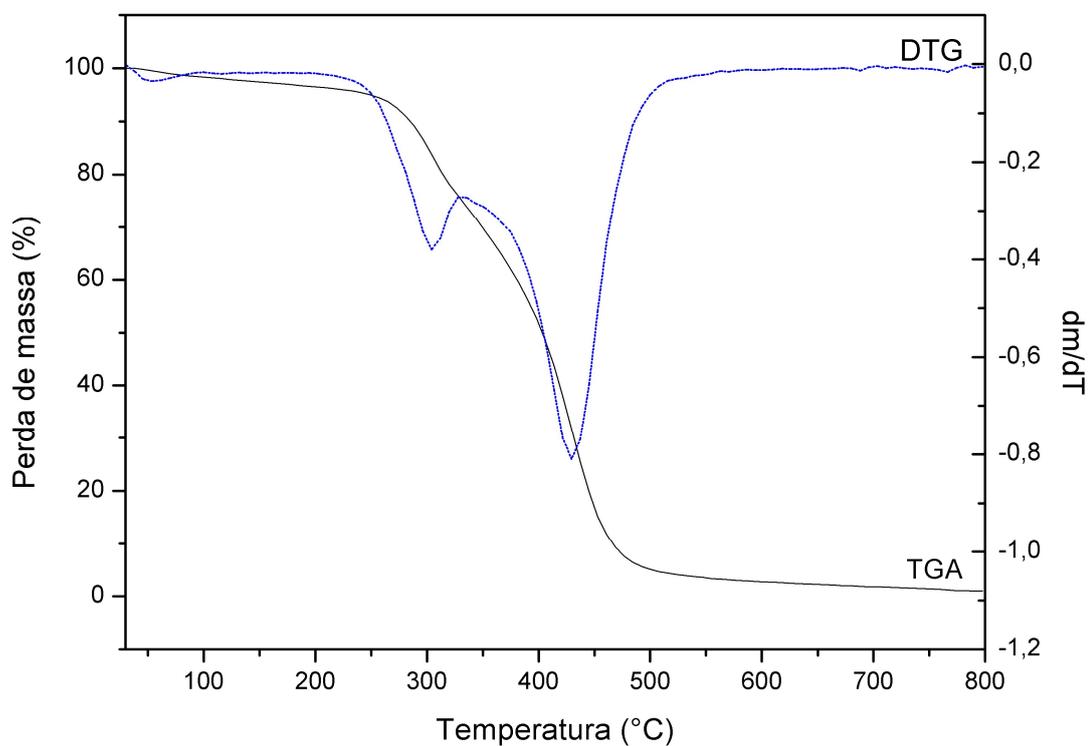


Figura 31 Curva TGA obtida a $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}^{-1}$ e sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) da formulação DFXHME 60:40.
Fonte: dados da pesquisa.

O comportamento térmico é um somatório dos componentes individuais, o que sugere que os extrusados apresentam miscibilidade.

5.4.2 Infravermelho por transformada de Fourier (IR)

No presente trabalho, a análise de IR foi utilizada para avaliar as interações do DFX com o polímero SLP, passando pelo processo de extrusão a quente. Isso é muito importante, tanto para o desenvolvimento como para a estabilidade físico-química de formulações farmacêuticas.

A Figura 32 mostra os espectros de IR do DFX, SLP e dos extrusados DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40.

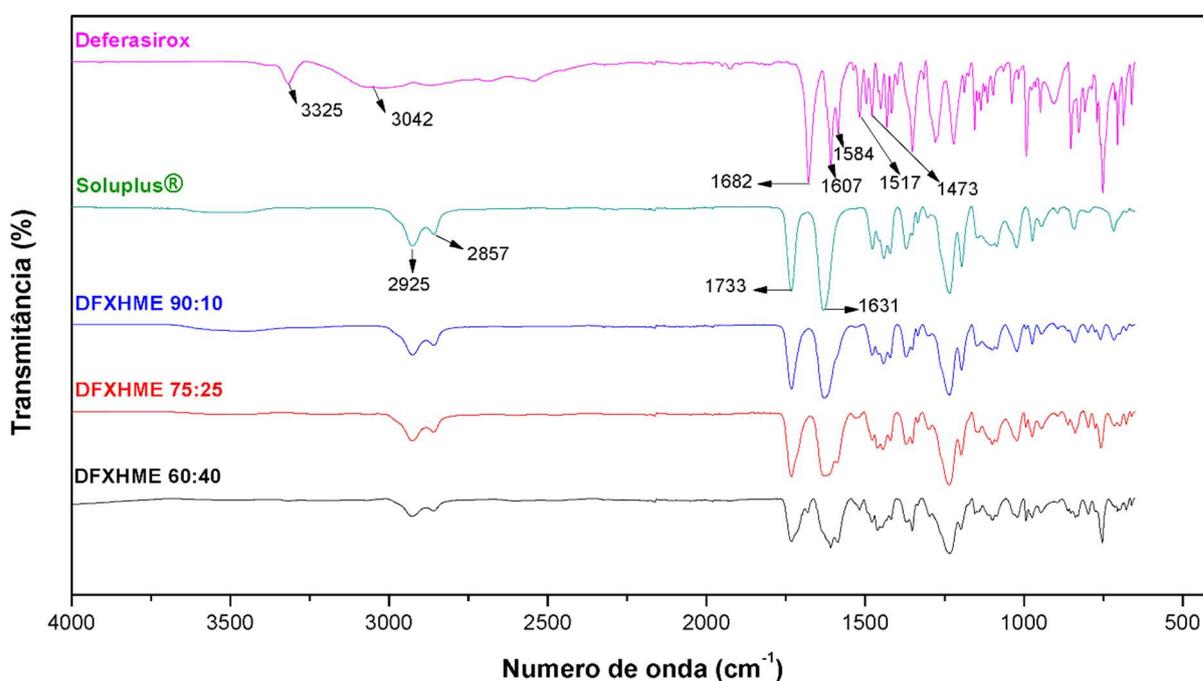


Figura 32 Espectros de IR do ativo DFX (MSN), do polímero SLP (BASF®) e dos extrusados DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40 obtidos no processo HME.

Fonte: dados da pesquisa.

As duas bandas, a 3325 cm^{-1} e 3042 cm^{-1} , correspondem a estiramento O-H e estiramento C-H aromático de DFX, respectivamente, e foram substituídas por uma banda larga no extrusado, indicando que o DFX no extrusado foi presumivelmente disperso em uma fase amorfa. O SLP pode formar ligações de hidrogênio com C=O do DFX, o que pode levar a aumentar a miscibilidade do fármaco no polímero.

As frequências de C=O do SLP a 1631 cm^{-1} e 1733 cm^{-1} são devidas à presença de dois diferentes grupos carbonila; um pico a 1733 cm^{-1} , para o grupo

OC=(O) ou éster, e o outro para 1631 cm^{-1} , para o grupo N-C=(O) ou amida. Esses grupos interagem com C=O, C=N e C=C (DFX), mostrando as bandas complexas no extrusado.

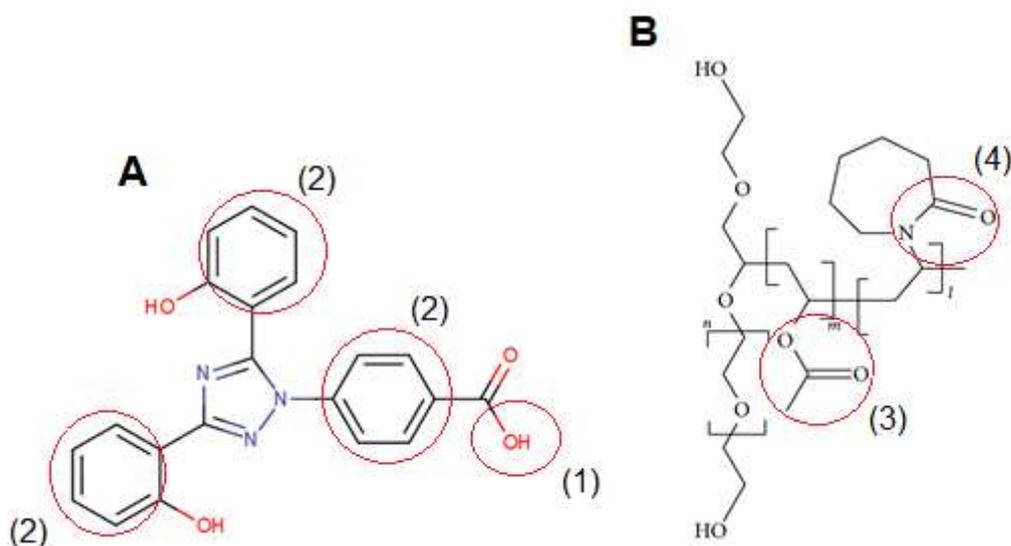


Figura 33 Fórmula estrutural do DFX (A) e do SLP (B), indicando os grupos característicos de cada molécula. Estiramento O-H (1); Estiramento C-H aromático (2); OC=(O) ou éster (3); N-C=(O) ou amida (4).

A análise espectral sugere que os picos presentes no SLP também estão presentes nos extrusados, mas os do DFX estão praticamente ausentes, sendo um indicativo de miscibilidade do fármaco na solução sólida.

Os dados espectroscópicos sugerem que o DFX é praticamente miscível com o SLP no extrusado.

5.4.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia da superfície dos extrusados DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40 foi examinada por MEV.

Durante o processo de moagem dos extrusados, em virtude do polímero SLP estar abaixo da temperatura de transição vítrea (T_g), espera-se que ocorram fraturas devido ao comportamento vítreo do extrusado, gerando partículas grossas e finas (Figura 34).

Não foi possível determinar a presença de cristais de DFX nas amostras, por isso, utilizou-se a técnica de DRX para confirmar tal presença. Porém, a superfície do material extrusado ficou semelhante à superfície do polímero SLP, demonstrando a possível formação de uma dispersão sólida.

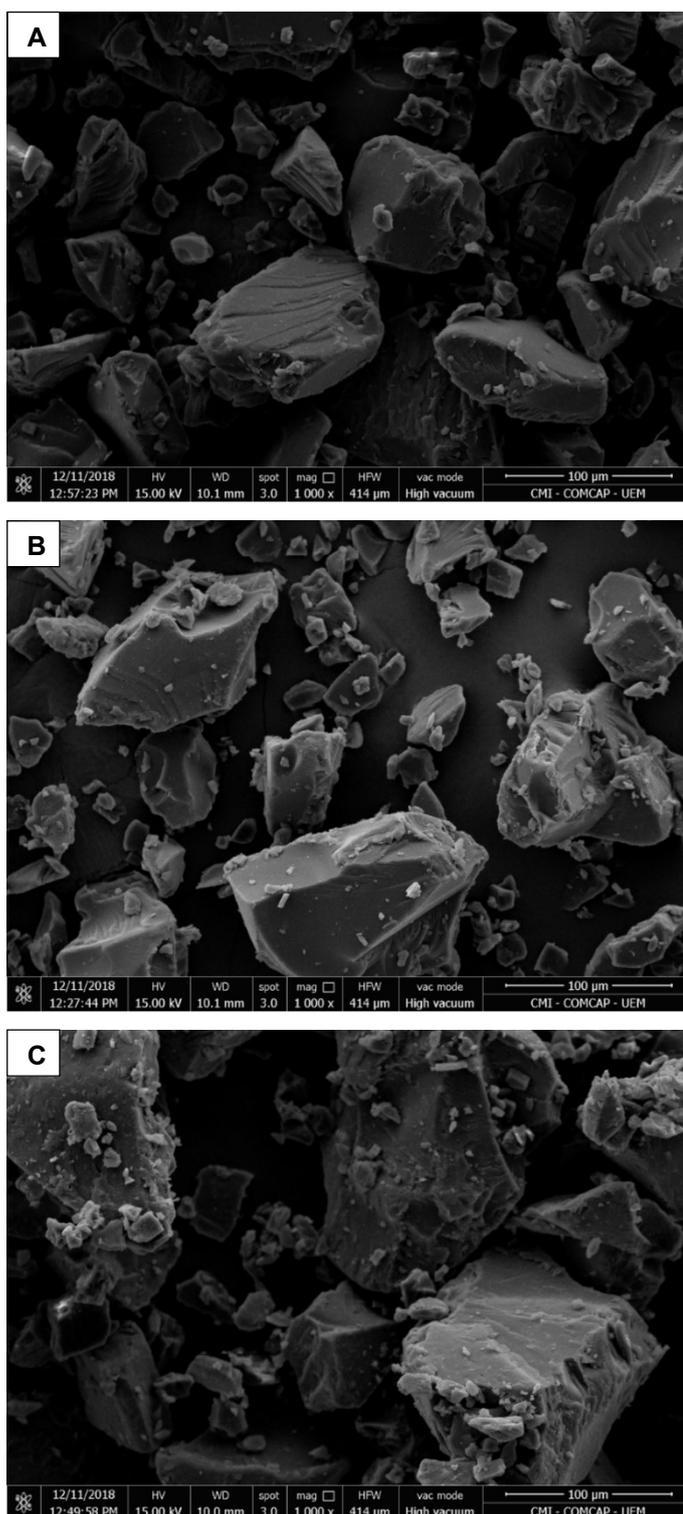


Figura 34 Fotografia de Microscopia Eletrônica de Varredura do extrusado DFXHME 90:10 (A), DFXHME 75:25 (B) e DFXHME 60:40 (C) com aumento de 1.000 vezes.

Fonte: dados da pesquisa.

5.4.4 Microscopia óptica com luz polarizada (MOLP)

Assim como a MOLP do SLP, os extrusados também não revelaram qualquer presença de birrefringência, indicando desordem molecular, ou seja, que estão na forma amorfa (Figura 35, 36 e 37).

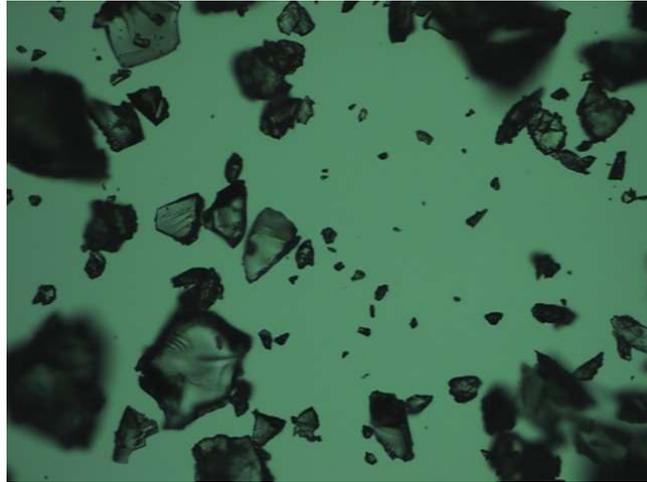


Figura 35 Extrusado DFXHME 90:10 com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).
Fonte: dados da pesquisa.

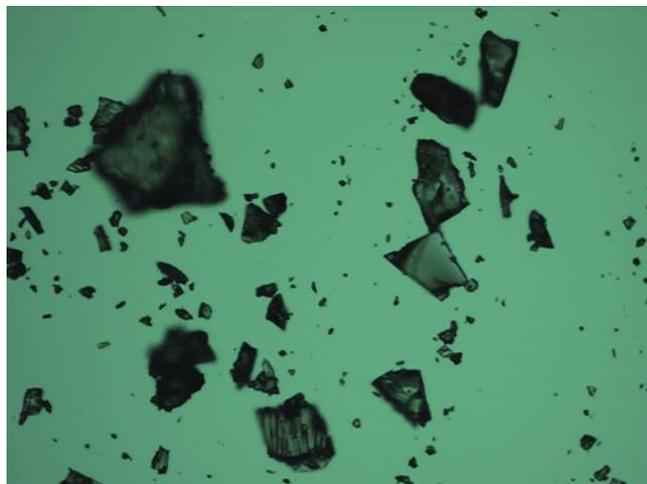


Figura 36 Extrusado DFXHME 75:25 com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).
Fonte: dados da pesquisa.

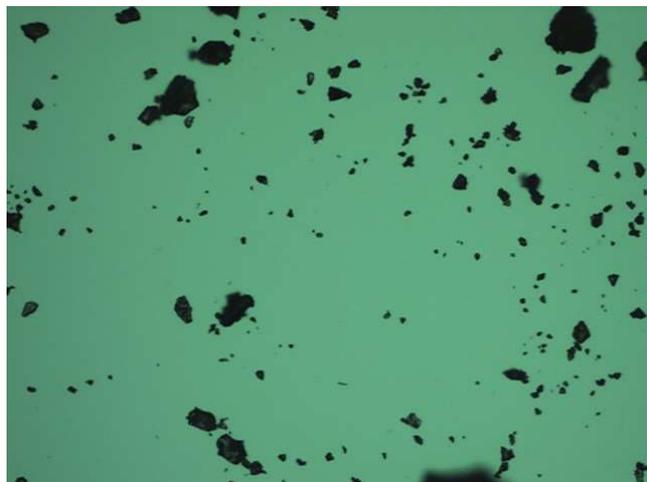


Figura 37 Extrusado DFXHME 60:40 com aumento de 10 vezes (fotografia por microscopia óptica com luz polarizada).
Fonte: dados da pesquisa.

5.4.5 Teor e Umidade

Conforme Tabela 15, os ensaios de teor demonstraram uma pequena perda de ativo durante o processo de extrusão e, mesmo com a perda identificada, os resultados ainda se encontram dentro das especificações e locais estabelecidas (Prati-Donaduzzi), que são de 90,00 a 110,00%.

Os valores de umidade podem estar correlacionados à umidade do polímero SLP, visto que ele é capaz de adsorver água, aumentando a umidade do material. Já que o DFX puro apresentou uma baixa umidade.

Tabela 15 Resultados de teor de DFX nos extrusados DFXHME 90:10, DFXHME 75:25 e DFXHME 60:40, obtidos pelo processo HME (n = 2)*.

Formulação	Teor DFX*	Umidade
DFXHME 90:10	99,56%	1,48%
DFXHME 75:25	96,73%	1,50%
DFXHME 60:40	95,87%	1,14%

5.4.6 Análise por Difração de Raios-X (DRX)

Os difratogramas dos extrusados e dos insumos que compõem a formulação estão ilustrados na Figura 38.

Os resultados obtidos por difratometria de raio-X confirmaram a hipótese de que os extrusados DFXHME 90:10 e DFXHME 75:25 foram amorfizados pelo processo de extrusão a quente. É visível que nos extrusados não houve a presença de nenhum pico característico do DFX (composto cristalino). Já no extrusado DFXHME 60:40, foi possível evidenciar que o fármaco mantém sua cristalinidade, sendo observados picos característicos do DFX. Esse ensaio veio reafirmar, portanto, que o uso de altas concentrações desse composto ativo não são viáveis para a extrusão e nem para o sucesso da sua amorfização no polímero SLP.

Esses resultados concordam com as observações dos dados espectroscópicos (IR), sugerindo que o DFX é praticamente miscível com o SLP no extrusado, confirmando a formação de uma matriz monofásica ou solução sólida nos extrusados DFXHME 75:25 e DFXHME 90:10.

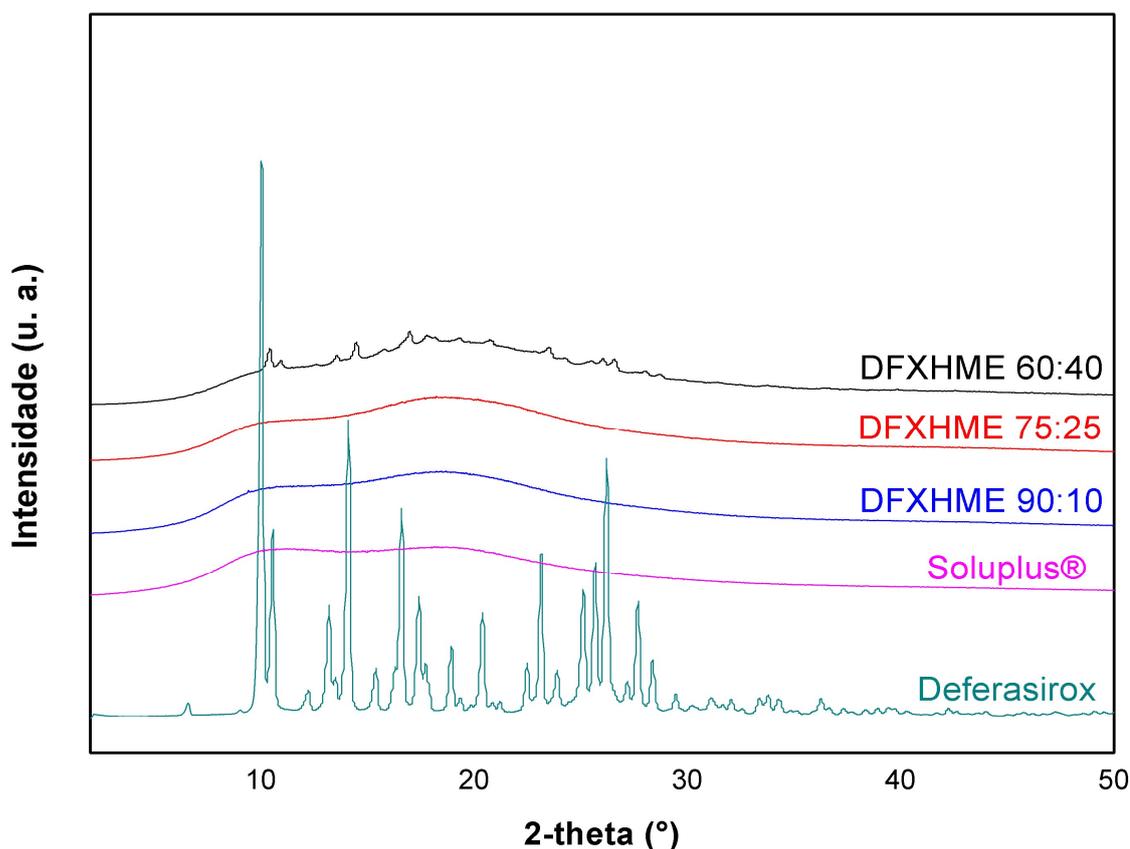


Figura 38 Difrátogramas de raios-X (DRX) do DFX, SLP, DFXHME 90:10, DFXHME 60:40 e DFXHME 75:25.
Fonte: dados da pesquisa.

Conforme resultados descritos até o momento, optou-se por utilizar a formulação DFXHME 75:25 para as análises subsequentes, visto que o extrusado DFXHME 60:40 não obteve total amorfização do DFX e o extrusado DFXHME 90:10 possui uma carga de ativo pequena, frente ao polímero SLP, ficando inviável o processo produtivo de tais testes.

5.4.7 Avaliação quantitativa da solubilidade

Os estudos de dissolução são uma ferramenta indispensável nas várias etapas dos processos de desenvolvimento galênico, identificação de variáveis críticas na produção, formulação, controle de qualidade, estabelecimento de correlações *in vitro/in vivo* e assuntos regulamentares (MANADAS, 2002).

A absorção do fármaco, a partir de sua forma farmacêutica, depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas e da sua permeabilidade, por meio do trato gastrointestinal. Qualquer fator que altere os processos de desagregação e dissolução da forma farmacêutica poderá afetar

diretamente a biodisponibilidade, expressa pela quantidade de fármaco absorvido e velocidade do processo de absorção (STORPIRTIS, 1995). Desse modo, os testes de dissolução *in vitro* constituem uma das ferramentas essenciais para avaliação das propriedades biofarmacotécnicas das formulações.

A avaliação da solubilidade do fármaco foi realizada pelo método de *shake flask*, utilizando incubadora com plataforma de agitação orbital com temperatura controlada. A quantificação das amostras foi realizada por método cromatográfico indicativo de estabilidade.

O ativo DFX é considerado parcialmente solúvel em água, com solubilidade máxima de 0,4 mg/mL a 25 °C, com características de um ácido fraco e pKa 4,57, 8,71 e 10,56 (O'NEIL, 2006; KHAN, 2011). Com base nesses dados, foram selecionados para avaliar a solubilidade do extrusado DFXHME 75:25 os meios: fluido gástrico simulado sem enzimas (FGS) pH 1,2 e tampão fosfato de potássio (TFP) pH 6,8. Considerando as características extremamente lipofílicas do DFX, foi avaliada a influência de tensoativo na solubilidade do fármaco em pH 6,8. A escolha desse pH para exploração se deu pelo fato de o DFX se comportar como um ácido fraco de baixa solubilidade, em que o principal sítio de dissolução/absorção se dá na região do intestino delgado, mais especificamente na região jejuno-duodenal.

Os resultados da análise de solubilidade do extrusado DFXHME 75:25, bem como sua mistura física DFXMF 75:25 e o DFX puro, encontram-se na Figura 39. Uma vez que se verificou o equilíbrio na solubilidade nos tempos 20 e 24 horas, os resultados abaixo demonstrados são relativos apenas ao tempo 24 horas.

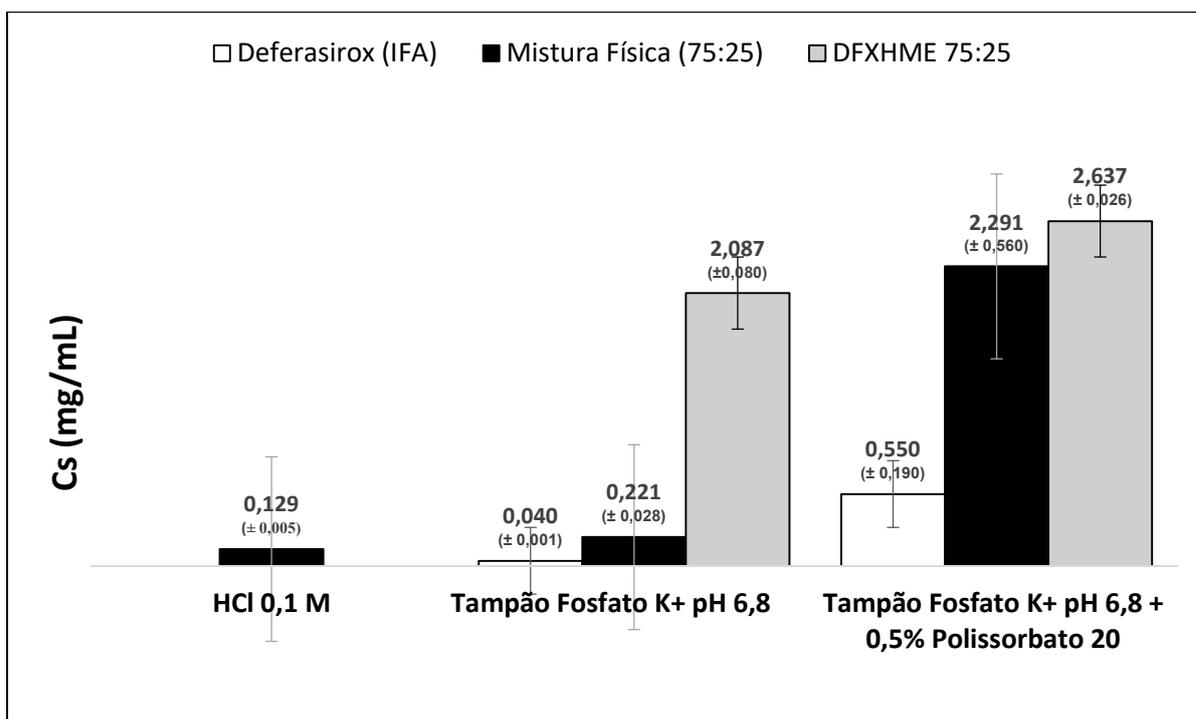


Figura 39 Solubilidade intrínseca do DFX puro, do extrusado DFXHME 75:25 e sua mistura física, em diferentes meios, utilizando a técnica *shake flask* (n = 2).

Fonte: dados da pesquisa.

A partir da avaliação dos resultados, sugere-se que a solubilidade do extrusado DFXHME 75:25 foi substancialmente melhorada nos meios de dissolução tampão fosfato de potássio (TFP) pH 6,8 (I) e tampão fosfato de potássio monobásico pH 6,8 + 0,5% de polissorbato 20 (II). Em relação ao meio HCl 0,1N (III), não foi possível obter os valores de solubilidade do DFX puro e do extrusado DFXHME 75:25, visto que o IFA é praticamente insolúvel nesse meio, sendo sua solubilidade aumentada à medida que o pH aumenta. A solubilidade aparente do DFX puro foi de $0,04 \pm 0,001$ e $0,55 \pm 0,190$ mg/mL em meio de dissolução I e II, respectivamente. A solubilidade de DFXHME 75:25 foi de $2,087 \pm 0,080$ µg/mL e $2,637 \pm 0,026$ mg/mL em meio de dissolução I e II, respectivamente, sendo a solubilidade aumentada em aproximadamente 52 vezes para o meio I e 5 vezes para o meio II, em comparação ao DFX puro.

Apesar da mistura física ter aumentado a solubilidade do DFX, o processo de extrusão a quente foi importante para que esse aumento tivesse sido ainda mais pronunciado. A diferença de solubilidade entre o DFXHME 75:25 e sua mistura física foi de $1,866$ mg/mL e $0,346$ mg/mL em meio de dissolução I e II, respectivamente, mostrando que a diferença entre eles é maior em meio tampão fosfato de potássio (TFP) pH 6,8, sem adição de polissorbato 20. Essa diferença é reduzida com a adição de polissorbato no meio, estando este atuando como um adjuvante de solubilidade.

Já a diferença entre o DFXHME 75:25 e o DFX puro foi de 2,047 mg/mL e 2,087 mg/mL, em meio de dissolução I e II, respectivamente, representando ~98% e ~80% no aumento da solubilidade do IFA quando extrusado.

As solubilidades intrínsecas observadas em duas réplicas de cada amostra (DFX Puro, DFXHME 75:25 e Mistura Física 75:25), em cada um dos meios (HCl 0,1 M, tampão fosfato K⁺ pH 6,8 e tampão fosfato K⁺ pH 6,8 + 0,5% polissorbato 20), foram avaliadas por meio de análise de variância de um fator com blocos, considerando blocos os meios.

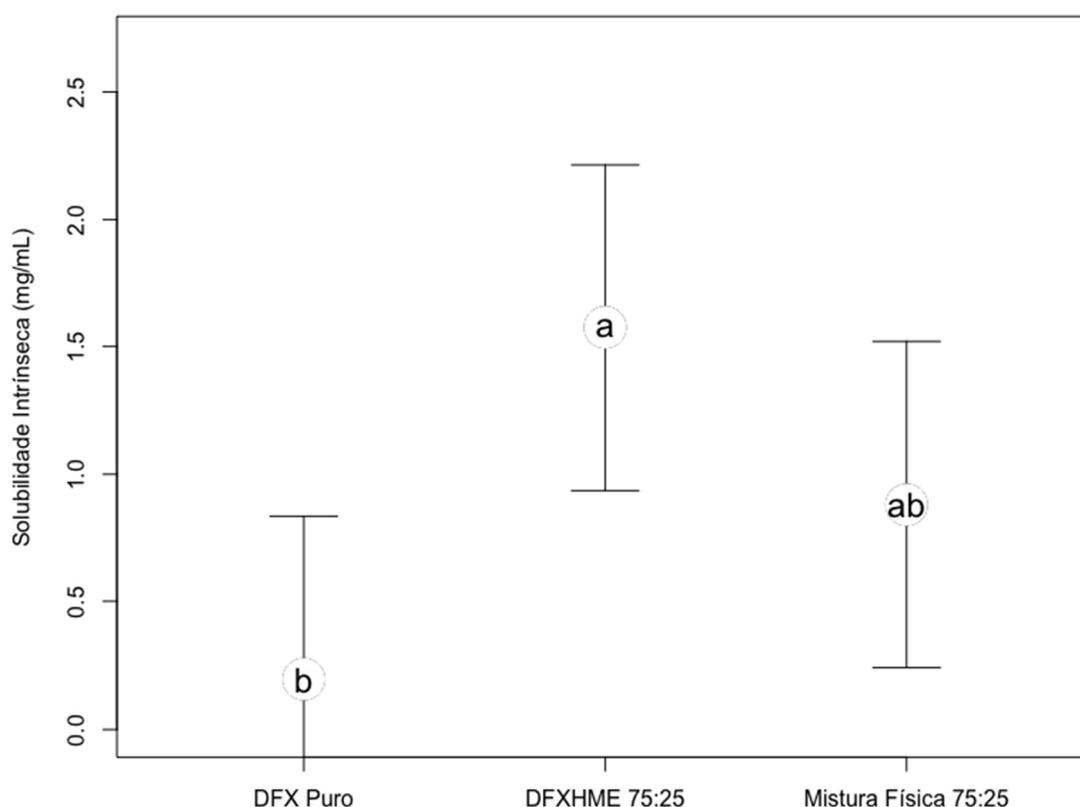


Figura 40 Médias \pm 95% de intervalo de confiança para as solubilidades intrínsecas (mg/mL) observadas nas amostras DFX Puro, DFXHME 75:25 e Mistura Física 75:25. Letras distintas indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) pelo teste de Tukey.

Fonte: dados da pesquisa.

As solubilidades intrínsecas foram significativamente influenciadas pelas amostras ($F_{2, 13} = 7,68$; $p = 0,006$), sendo que a amostra DFXHME 75:25 foi superior ao DFX Puro, enquanto que a Mistura Física 75:25 não diferiu de ambos (Figura 40).

Diante dos resultados, presume-se que a solubilidade do extrusado DFXHME 75:25 foi melhorada devido à natureza altamente hidrofílica do polímero SLP e da configuração física do processo de extrusão.

Conforme relatado na literatura, o SLP é capaz de melhorar a solubilidade de fármacos BCS classe II, em sistemas de dispersão sólida (LINN et al., 2012).

5.4.8 Ensaio de Dissolução (Aparato IV)

Com o intuito de avaliar o impacto da amorfização do DFX na solubilidade desse fármaco, foi realizado o ensaio de dissolução Aparato IV com a formulação DFXHME 75:25, em comparação à sua mistura física (DFXMF 75:25) e ao DFX puro. A Figura 41 retrata os perfis de dissolução do DFX puro, DFXHME 75:25 e DFXMF 75:25, relacionando a média dissolvida (%) em função do tempo (minutos), sendo que 100% do fármaco corresponde à diluição completa da dose, ou seja, 25 mg de ativo, solubilizado no meio de dissolução tampão fosfato de potássio monobásico pH 6,8 + 0,5% de polissorbatos 20.

As percentagens de quantidades dissolvidas ao longo do tempo para as três amostras (DFX Puro, DFXHME 75:25 e Mistura Física 75:25) foram mensuradas em duas réplicas de cada e avaliadas por meio de análise de variância para medidas repetidas.

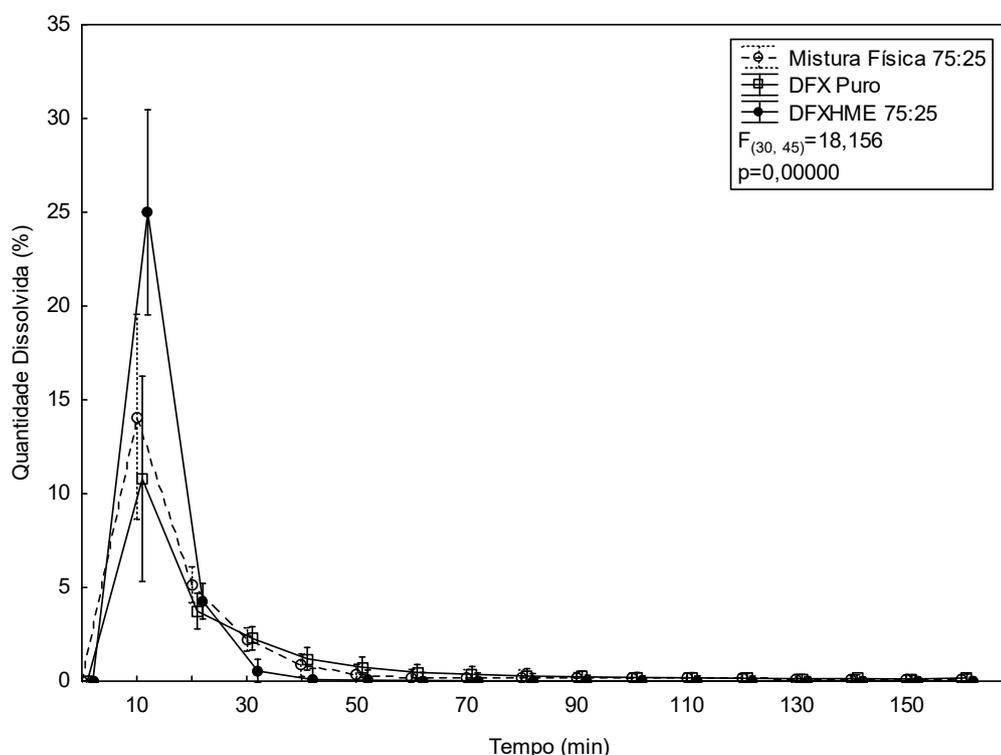


Figura 41 Médias \pm 95% de intervalo de confiança para as quantidades dissolvidas (%) observadas nas amostras DFXHME 75:25, Mistura Física 75:25 e DFX Puro. Valores de F e p para interação Tempo*Amostra referente à anova de medidas repetidas também são apresentados.

Fonte: dados da pesquisa.

As percentagens de quantidades dissolvidas ao longo do tempo foram influenciadas pelas amostras ($F(30, 45) = 18,156$; $p = 0,0000$), sendo que a principal diferenciação ocorreu ao tempo de 10 minutos ($\sim 23,6$ mg), quando DFXHME 75:25 foi significativamente superior às demais amostras (Figura 40). Enquanto isso, a percentagem de liberação do DFX puro foi de apenas 43,2% ($\sim 10,8$ mg), em 10 minutos, e a da mistura física (75:25), de apenas 56,4% ($\sim 14,1$ mg), em 10 minutos.

Em vista disso, pode-se afirmar que a taxa de dissolução foi significativamente melhorada em comparação ao DFX puro. No entanto, a cinética de liberação da mistura física não foi tão eficaz como o extrusado DFXHME 75:25. A taxa máxima de dissolução de DFXHME 75:25 foi melhorada principalmente pela natureza altamente hidrofílica do polímero SLP, que, quando processado por meio do processo de extrusão a quente, ocorre a solubilização do DFX, formando uma solução sólida amorfa. O aumento na solubilidade e na taxa de dissolução foi favorecido principalmente pela diminuição da tensão interfacial entre IFA e meio de dissolução, considerando que, a mistura física não favorece qualquer interação entre IFA e polímero.

Além disso, o aumento da dissolução em dispersão sólida pode ser devido à conversão do fármaco cristalino para o estado amorfo. O estado amorfo da droga oferece uma maior área de superfície e uma menor barreira termodinâmica à dissolução. O DFX Comercial é o mais estável e, conseqüentemente, tem a menor energia livre e uma menor solubilidade. O fármaco amorfo é uma fase de alta entropia, sem a ordem e a periodicidade de longo alcance característica do estado cristalino. A fase amorfa possui baixa energia e densidade, sugerindo que o DFX amorfo se dissolve mais rápido que suas formas cristalinas.

Consistente com nossos achados, Lust e colaboradores (2013), encontraram resultados segundo os quais o SLP foi muito eficaz no aumento da dissolução e biodisponibilidade oral do piroxicam em dispersão sólida (LUST et al., 2013). Zhang e colaboradores (2013) prepararam uma dispersão sólida e uma nanosuspensão de itraconazol e obtiveram taxas de dissolução muito mais rápidas e com maior percentagem de liberação na dispersão sólida de itraconazol/SLP do que a nanosuspensão e o itraconazol puro (ZHANG et al., 2013).

5.5 Estudo de estabilidade do material extrusado

Por ser um sistema de alta energia livre de Gibbs, o fármaco amorfo possui uma forte tendência em se reorganizar e retornar a forma cristalina mais estável (de menor energia) (KAUSHAL, GUPTA, BANSAL, 2004). Dessa maneira, em dispersões sólidas amorfas que contêm uma fraca ou ausente interação entre fármaco e a fase dispersante, a recristalização será inerente com o passar do tempo. Diante disso, faz-se necessário avaliar a estabilidade das dispersões sólidas obtidas por extrusão a quente, quanto a manutenção do fármaco na fase amorfa.

De acordo com a Resolução – RE N° 1, de 29 de Julho de 2005, os testes de estabilidade são projetados a fim de se obter informações que visam a definir o prazo de validade e o período de utilização em embalagem e condições de armazenamento especificadas. O estudo de estabilidade acelerado é projetado para acelerar a degradação química e/ou as mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Já o estudo de longa duração é projetado para verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado (ANVISA, 2005).

Portanto, a fim de verificar possíveis mudanças com o decorrer do tempo, o teste DFXHME 75:25, obtido na extrusão, foi avaliado após armazenamento em saco plástico de polipropileno em temperatura ambiente por 9 meses, sem controle de umidade, e 6 meses em condição estressante (40 °C/75% U.R.).

Por ser considerado um dos métodos mais poderosos para detectar a existência de polimorfos (FLORENCE, 2003), comparar diferentes dispersões sólidas e avaliar se há material amorfo ou cristalino presente (CUFFINI, 2009), a difração de raios-X foi o método utilizado para avaliar se o teste apresenta o fármaco amorfo, ou com indício de recristalização após o tempo de estudo. Os difratogramas de raio-X estão apresentados na Figura 42.

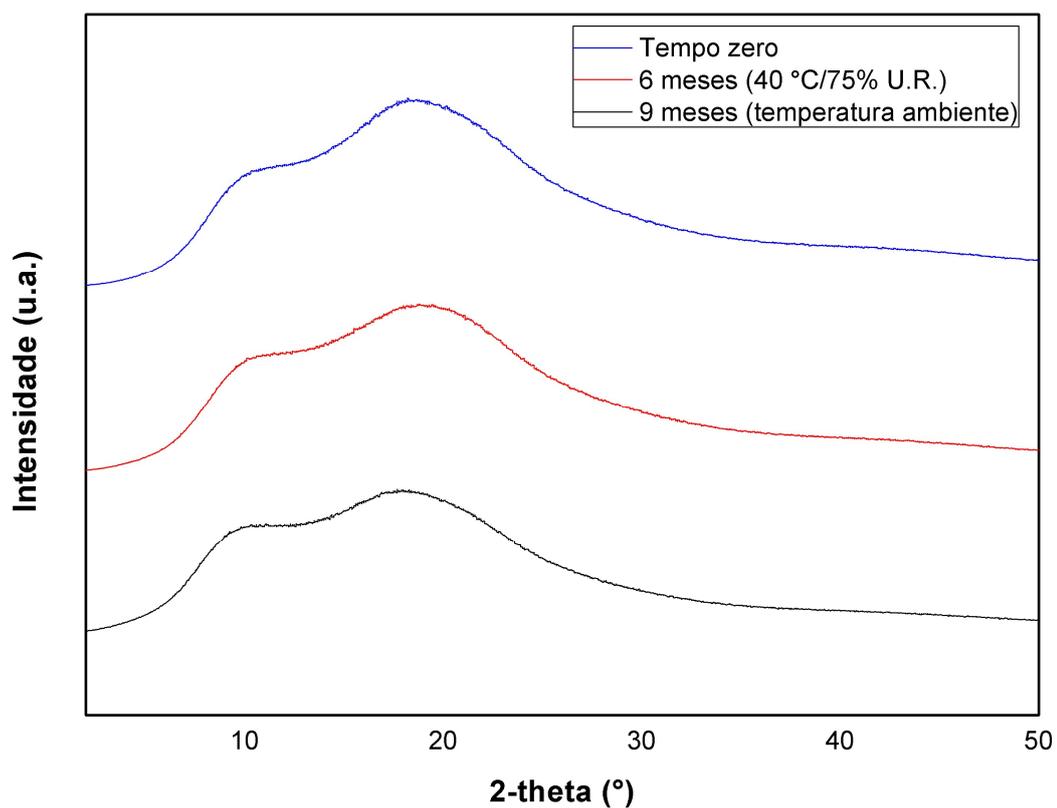


Figura 42 Difratogramas de raios-X (DRX) do extrusado DFXHME 75:25 em tempo zero, após 9 meses de estabilidade em temperatura ambiente e 6 meses em estabilidade acelerada.
Fonte: dados da pesquisa.

Após avaliar os resultados, foi possível inferir que a forma amorfa se manteve durante os 9 meses de armazenamento em condição ambiente e 6 meses em condição acelerada (40 °C e 75% U.R.). Isso ocorreu porque nenhum pico referente ao DFX foi detectado pelo método empregado.

6 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou a utilização da tecnologia de extrusão a quente para fabricação contínua de dispersões sólidas amorfas de DFX. Por meio de uma configuração padrão dos elementos das roscas de uma extrusora dupla rosca, foi possível obter em extrusado com características de um fio fino e quebradiço, sem bolhas, uniforme e amorfo. Foi possível observar um aumento considerável da solubilidade e da velocidade de dissolução do DFX no extrusado DFXHME 75:25, que foram atribuídos à amorfização do DFX e ao uso do polímero SLP. Além disso, o estudo de estabilidade conduzido em condições ambiente e estressante determinou que o extrusado DFXHME 75:25 se manteve amorfo durante o período avaliado.

As informações contidas neste trabalho são muito úteis para nortear o desenvolvimento de novas formulações utilizando o processo de extrusão a quente, no entanto, estudos adicionais são necessários para a incorporação do novo material a uma forma farmacêutica, bem como estudos de segurança e eficácia, para viabilizar a sua utilização.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, Y. K.; PATEL, V. R. Nanosuspension: An approach to enhance solubility of drugs. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 2, n. 2, p. 81, 2011.

AHARONI, S. Increased glass transition temperature in motionally constrained semicrystalline polymers. **Polymers for Advanced Technologies**, v. 9, n. 3, p. 169–201, 1998.

AL DURDUNJI, A.; ALKHATIB, H. S.; AL-GHAZAWI, M. Development of a biphasic dissolution test for Deferasirox dispersible tablets and its application in establishing an in vitro–in vivo correlation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 102, p. 9–18, 2016.

ALAM, M. A.; ALI, R.; AL-JENOABI, F. I.; AL-MOHIZEA, A. M. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, n. 11, p. 1419–1440, 2012.

ALBARAHMIEH, E.; QI, S.; CRAIG, D. Q. M. Hot melt extruded transdermal films based on amorphous solid dispersions in Eudragit RS PO: The inclusion of hydrophilic additives to develop moisture-activated release systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 514, n. 1, p. 270–281, 2016.

ALMEIDA, H. **Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II)**. Dissertação (Mestrado em Farmacotecnia Avançada) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

ASSIS, J. M. C. **Preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol obtidas por extrusão a quente**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

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, 2016.

BALGURI, S. P.; ADELLI, G. R.; TATKE, A.; JANGA, K. Y.; BHAGAV, P.; MAJUMDAR, S. Melt-Cast Noninvasive Ocular Inserts for Posterior Segment Drug Delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 12, p. 3515–3523, 2017.

BARROS, M. R.; LARANJEIRA, P.J. Identificação de Cristais de Urato Monosódico no Líquido Sinovial. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 5, n. 1, p. 57-67, 2016.

BATES, S.; ZOGRAFI, G.; ENGERS, D.; MORRIS, K.; CROWLEY, K.; NEWMAN, A. Analysis of Amorphous and Nanocrystalline Solids from Their X-Ray Diffraction Patterns. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 10, 2006.

BHAGURKAR, A. M.; REPKA, M. A.; MURTHY, S. N. Development of an Ointment Formulation Using Hot-Melt Extrusion Technology. **American Association of**

Pharmaceutical Scientists, v. 17, n. 1, p. 158–166, 2016.

BHAGURKAR, A. M.; REPKA, M. A.; MURTHY, S. N. A Novel Approach for the Development of a Nanostructured Lipid Carrier Formulation by Hot-Melt Extrusion Technology. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 4, p. 1085–1091, 2017.

BHATNAGAR, P.; DHOTE, V.; MAHAHAN, S. C.; MISHRA, P. K.; MISHRA, D. K. Solid Dispersion in Pharmaceutical Drug Development: From Basics to Clinical Applications. **Current Drug Delivery**, v. 11, n. 2, p. 155–171, 2014.

BLAGDEN, N.; COLES, S. J.; BERRY, D. J. CrystEngComm. **Royal Society of Chemistry**, v. 16, p. 5753–5761, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**, v. 1, 5ª Ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RE Nº 1, de 29 de julho de 2005**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RE_01_+2005_.pdf/18746b14-c3a6-4e43-9721-694c2488f274>. Acesso em 28 jun. 2019

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0031_11_08_2010.pdf/5e157d15-d3d5-4bb9-98db-5667e4d9e0c8>. Acesso em 28 jun. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RDC Nº 60, de 10 de outubro de 2014**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867994/%281%29RDC_60_2014_CO MP.pdf/e25c9c39-d035-44cb-821e-d0cbafd8668f>. Acesso em 28 jun. 2019.

BREITENBACH, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 54, n. 2, p. 107–117, 2002.

BREITENBACH, J.; LEWIS, J. Two concepts, one Technology: controlled-release and solid dispersions with Meltrex. **Modified drug release technology**, p. 125–134, 2008.

BRITISH PHARMACOPOEIA. The Stationary Office: **British Pharmacopoeia Commission**, 2018.

CHAKRABORTY, S.; SHUKLA, D.; MISHRA, B.; SINGH, S. Lipid - An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 1, p. 1–15, 2009.

CHAUMEIL, J. C. Micronisation: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, v. 20, p. 211–215, 1998.

CHIME, S. A.; KENECHUKWU, F. C.; ATTAMA, A. A. Nanoemulsions: advances in formulation, characterization and applications in drug delivery. **Application of Nanotechnology in Drug Delivery**, p. 77–126, 2014.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281–1302, 1971.

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, 1969.

CHOKSHI, R.; ZIA, H. Hot-Melt Extrusion Technique: A review. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, p. 3-16, 2004.

COSSÉ, A.; KONIG, C.; LAMPRECHT, A.; WAGNER, K. G. Hot Melt Extrusion for Sustained Protein Release: Matrix Erosion and In Vitro Release of PLGA-Based Implants. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 18, n. 1, p. 15–26, 2017.

CROWLEY, M. M.; ZHANG, F.; REPKA, M. A.; THUMMA, S.; UPADHYE, S. B.; BATTU, S. K.; MCGINITY, J. W.; MARTIN, C. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 9, p. 909–926, 2007.

CROWLEY, M. M.; SCHROEDER, B.; FREDERSDORF, A; OBARA, S.; TALARICO, M.; KUCERA, S.; MCGINITY, J. W. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, n. 2, p. 509–522, 2004.

CUFFINI, S. L.; PITALUGA JR., A; TOMBARI, D. Polimorfismo em fármacos. In: **Ciências Farmacêuticas Biofarmacotécnica**. STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 21-31, 2009.

DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K. Solid Dispersions: A Review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2, p. 234–246, 2009.

DJURIC, D.; KLEINEBUDDE, P. Impact of screw elements on continuous granulation with a twin-screw extruder. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 11, p. 4934–4942, nov. 2008.

DOGRA, X.; DHYANI, A.; JUYAL, D. SOLID DISPERSION : A REVIEW. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters**, v. 5, n. 5, p. 593–598, 2015.

DRUGBANK. Deferasirox. **Experimental Properties**. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01609>>. Acesso em 01 ago. 2018.

DU, Q.; XIONG, X.; SUO, Z.; TANG, P.; HE, J.; ZENG, X.; HOU, Q.; LI, H. Investigation of the solid forms of deferasirox: solvate, co-crystal, and amorphous form. **RSC Advances**, v. 7, n. 68, p. 43151–43160, 2017.

EZHILARASI, P. N.; KARTHIK, P.; CHHANWAL, N.; Anandharamakrishnan, C. Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components: A Review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 6, n. 3, p. 628–647, 2013.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo: Edusp, p. 29-38, 2003.

FRANK, S. G. Pharmaceutical sciences Inclusion Compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 64, n. 10, p. 1585–1604, 1975.

FU, Q.; FANG, M.; HOU, Y.; YANG, W.; SHAO, J.; GUO, M.; LI, M.; LI, J.; WANG, Y.; HE, Z.; SUN, J. A physically stabilized amorphous solid dispersion of nisoldipine obtained by hot melt extrusion. **Powder Technology**, v. 301, p. 342–348, 2016.

GALINDO-RODRIGUEZ, S.; ALLE, E.; FESSI, H.; DOELKER, E. Physicochemical Parameters Associated with Nanoparticle Formation in the Salting-out, Nanoprecipitation Methods. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 8, p. 1428–1439, 2004.

GATTERMANN, N.; FINELLI, C.; DELLA PORTA, M.; FENAUX, P.; GANSER, A.; GUERCI-BRESLER, A.; SCHMID, M.; TAYLOR, K.; VASSILIEFF, D.; HABR, D.; DOMOKOS, G.; ROUBERT, B.; ROSE, C.; . Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: Results from the large 1-year EPIC study. **Leukemia Research**, v. 34, n. 9, p. 1143–1150, 2010.

GHOSH, I.; BOSE, S.; VIPPAGUNTA, R.; HARMON, F. Nanosuspension for improving the bioavailability of a poorly soluble drug and screening of stabilizing agents to inhibit crystal growth. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 409, n. 1–2, p. 260–268, 2011.

GHULE, P.; GILHOTA, R.; JITHAN, A.; BAIRAGI, S.; AHER, A. Amorphous solid dispersion: a promising technique for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **South African Pharmaceutical Journal**, v. 85, n. 1, p. 50–56, 2018.

GOERTZ, H. Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen. **European Patent Office**, 0 240 904 B1, 1992.

GÖKE, K.; LORENZ, T.; REPANAS, A.; SCHNEIDER, F.; STEINER, D.; BAUMANN, K.; BUNJES, H.; DIETZEL, A.; FINKE, J. H.; GLASMACHER, B.; KWADE, A. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 126, p. 40–56, 2017a.

GÖKE, K.; LORENZ, T.; REPANAS, A.; SCHNEIDER, F.; STEINER, D.; BAUMANN, K.; BUNJES, H.; DIETZEL, A.; FINKE, J. H.; GLASMACHER, B.; KWADE, A. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2017b.

GOLDBERG, A.; GIBALDI, M.; KANIG, J.; MAYERSOHN, M. Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixtures IV: Chloramphenicol—Urea System. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 6, p. 581–583, 1966.

GOOD, D. .; RODRIGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 5, p. 2252–2264, 2009.

GRYCZKE, A.; SCHMINKE, S.; MANIRUZZAMAN, M.; BECK, J.; DOUROUMIS, D. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 86, n. 2, p. 275–284, 2011.

GUPTA, Simerdeep Singh et al. Effect of carbamazepine on viscoelastic properties and hot melt extrudability of Soluplus®. **International Journal of Pharmaceutics** v. 478, n. 1, p. 232–239, 2015.

GUPTA, S. S.; SOLANKI, N.; SERAJUDDIN, A. T. M. Investigation of Thermal and Viscoelastic Properties of Polymers Relevant to Hot Melt Extrusion, IV: Affinisol™ HPMC HME Polymers. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 17, n. 1, p. 148–157, 2016.

HANCOCK, B. C.; ZOGRAFI, G. Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, n. 1, p. 1–12, 1997.

HASER, A.; HUANG, S.; LISTRO, T.; WHITE, D.; ZHANG, F. **An approach for chemical stability during melt extrusion of a drug substance with a high melting point.** [S.I.]: Elsevier B.V., p. 55-64, v. 524, 2017.

HERSHKO, C.; KONJIN, A. M.; NICK, H.P.; BREUER, W.; CABANTCHICK, Z. I.; LINK, G. ICL670A: A new synthetic oral chelator: Evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. **Blood** v. 97, n. 4, p. 1115–1122, 2001.

HITANGA, J.; SHARMA, N.; CHOPRA, H.; KUMAR, S. Nanoprecipitation technique employed for the development of nanosuspension: a review. **World Journal of pharmaceutical research**, v. 4, n. 6, p. 2127–2136, 2015.

HUANG, J.; WIGENT, R.; BENTZLEY, C.; SCHWARTZ, J. Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery Effect of drug loading on release kinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 319, n. 1–2, p. 44–54, 2006.

ISLAM, M. T.; MANIRUZZAMAN, M.; HALSEY, S. A.; CHOWDHRY, B. Z.; DOUROUMIS, D. Development of sustained-release formulations processed by hot-melt extrusion by using a quality-by-design approach. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 4, n. 4, p. 377–387, 2014.

JOHNSON, T. J.; GUPTA, K. M.; FABIAN, J.; ALBRIGHT, T. H.; KISER, P. F. Segmented polyurethane intravaginal rings for the sustained combined delivery of antiretroviral agents dapivirine and tenofovir. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 39, n. 4, p. 203–212, 2010.

JUNG, J.; PERRUT, M. Particle design using supercritical fluids Literature and patent survey.pdf. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 20, p. 179–219, 2001.

KAKUMANU, V. K.; BANSAL, A. K. Supercritical Fluid Technology in Pharmaceutical Research. **Business briefings: Labtech**, p. 70–72, 2004.

KANIG, J. L. Properties of fused mannitol in compressed tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 2, p. 188–192, 1964.

KARAVAS, E.; KTISTIS, G.; XENAKIS, A.; GEORGARAKIS, E. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63, n. 2, p. 103–114, 2006.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; BIKIARIS, D. Application of PVP/HPMC miscible blends with enhanced mucoadhesive properties for adjusting drug release in predictable pulsatile chronotherapeutics. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, n. 1, p. 115–126, 2006.

KATARIYA, V. R.; PATIL, S. B. Recent Breakthroughs in Solid Dispersion : A Review. **International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences**, v. 2, n. 4, p. 1–15, 2013.

KAUR, J.; AGGARWAL, G.; SINGH, G.; RANA, A. C. Improvement of drug solubility using solid dispersion. **International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 47–53, 2012.

KAUSHAL, A. M.; GUPTA, P.; BANSAL, A. K. Amorphous Drug Delivery Systems: Molecular Aspects, Design, and Performance. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 21, n. 3, p. 133-193, 2004.

KECK, C. M.; MÜLLER, R. H. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 62, n. 1, p. 3–16, 2006.

KESISOGLOU, F.; HERMANS, A.; NEU, C.; YEE, K. L.; PALCZA, J.; MILLER, J. Development of in Vitro-In Vivo Correlation for Amorphous Solid Dispersion Immediate-Release Suvorexant Tablets and Application to Clinically Relevant Dissolution Specifications and In-Process Controls. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 9, p. 2913–2922, 2015.

KHADKA, P.; RO, J.; KIM, H.; KIM, I.; TAE, J.; KIM, H.; MIN, J.; YUN, G.; LEE, J. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 6, p. 304–316, 2014.

KHAN, M. A.; SINHA, S.; TODKAR, M.; PARASHAR, V.; REDDY, S. K.; KULKARNI, U. Validated HPLC-UV method for simultaneous estimation of Deferasirox and its impurities. **Pharmaceutical and Biomedical Research**, v. 2, n. 2, p. 128-134, 2011.

KHANFAR, M.; AL-TAANI, B.; ALSMADI, M.; ZAYED, A. Enhancement of the dissolution and bioavailability from freeze-dried powder of a hypocholesterolemic drug in the presence of Soluplus. **Powder Technology**, v. 329, p. 25–32, 2018.

KHINAST, J.; BAUMGARTNER, R.; ROBLEGG, E. Nano-extrusion: a One-Step Process for Manufacturing of Solid Nanoparticle Formulations Directly from the Liquid Phase. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 14, n. 2, p. 601–604, 2013.

KOLTER, K.; KARL, M.; GRZYCKE, A. **Hot-melt extrusion with BASF Pharma Polymers**. Extrusion Compendium. 2. ed. Ludwigshafen, 2012.

KUMAR, S. K.; JOHNSTON, K. P. Modelling the solubility of solids in supercritical fluids with density as the independent variable. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 1, n. 1, p. 15–22, 1988.

LAN, Y.; ALI, S.; LANGLEY, N. **Characterization of Soluplus® by FTIR and Raman Spectroscopy**. BASF Corporation, Pharma Ingredients and Services, Tarrytown, NY, USA, 2010.

LEE, T. W.; BOERSEN, N. A.; YANG, G.; HUI, H. Evaluation of different screening methods to understand the dissolution behaviors of amorphous solid dispersions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 8, p. 1072–1083, 2014.

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.

LI, B.; LIU, H.; AMIN, M.; WEGIEL, L. A.; TAYLOR, L. S.; EDGAR, K. J. Enhancement of naringenin solution concentration by solid dispersion in cellulose derivative matrices. **Cellulose**, v. 20, n. 4, p. 2137–2149, 2013.

LI, S.; YU, T.; TIAN, Y.; McCOY, C. P.; JONES, D. S.; ANDREWS, G. P. Mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystal suspensions via hot melt extrusion: Feasibility studies and physicochemical characterization. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 3054–3068, 2016.

LINN, M.; COLLNOT, E. M.; DJURIC, D.; HEMPEL, K.; FABIAN, E.; KOLTER, K.; LEHR, C. M. Soluplus® as an effective absorption enhancer of poorly soluble drugs in vitro and in vivo. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 45, p. 336–343, 2012.

LIU, X.; ZHOU, L.; ZHANG, F. Reactive Melt Extrusion To Improve the Dissolution Performance and Physical Stability of Naproxen Amorphous Solid Dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 3, p. 658–673, 2017.

LOH, Z. H.; SAMANTA, A. K.; HENG, P. W. S. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 255–274, 2015.

LU, J.; OBARA, S.; IOANNIDIS, N.; SUWARDIE, J.; GOGOS, C.; KIKUCHI, S. Understanding the Processing Window of Hypromellose Acetate Succinate for Hot-Melt Extrusion, Part I: Polymer Characterization and Hot-Melt Extrusion. **Advances in Polymer Technology**, 2016.

LUO, Y.; XU, L.; XU, M.; TAO, X.; AI, R.; TANG, X. Improvement of dissolution and bioavailability of Ginsenosides by hot melt extrusion and cogrinding. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. 1, p. 109–116, 2013.

LUST, A.; LAIDMÄE, I.; PALO, M.; MEOS, A.; AALTONEN, J.; VESKI, P.; HEINÄMÄKI,

J.; KOGERMANN, K. Solid-state dependent dissolution and oral bioavailability of piroxicam in rats. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 48, p. 47–54, 2013.

MA, D.; DJEMA, A.; GENDRON, C. M.; XI, H.; SMITH, M.; KOGAN, J.; LI, L. Development of a HPMC-based controlled release formulation with hot melt extrusion (HME). **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. 7, p. 1070–1083, 2013.

MALHOTRA, G.; PURANDARE, S. M. Pharmaceutical composition comprising deferasirox. **United States Patent**, US 2014/0147503 A1, 2014.

MALVERN PANALYTICAL. **Difração laser (LD, Laser diffraction)**. Disponível em: <<https://www.malvernpanalytical.com/br/products/technology/light-scattering/laser-diffraction>>. Acesso em 01 jul. 2019.

MAMIDWAR, S.; HODGE, S.; DESHMUKH, V.; BORKAR, V. HOT-MELT EXTRUSION delivery systems. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review Research**, v. 15, n. 1, p. 105–112, 2012.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, p. 375-399, 2002.

MARQUES, H. M. C.. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 5, p. 313–326, 2010.

MATSON, D. W.; PETERSEN, R. C.; SMITH, R. D. Production of powders and films by the rapid expansion of supercritical solutions. **Journal of Materials Science**, v. 22, n. 6, p. 1919–1928, 1987.

MILLER, D. A.; KEEN, J. M.; KUCERA, S. U. Formulations of deferasirox and methods of making the same. **United States Patent**, US 2017/0027911 A1, 2017

MIR, K. B.; KHAN, N. A. Solid Dispersion: Overview of the Technology. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, n. 6, p. 2378–2387, 2017.

MISHRA, D. K.; DHOTE, V.; BHARGAVA, A.; JAIN, D. K.; MISHRA, P. K. Amorphous solid dispersion technique for improved drug delivery: basics to clinical applications. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 5, n. 6, p. 552–565, 2015.

MOROTT, J. T.; PIMPARADE, M.; PARK, J. B.; WORLEY, C. P.; MAJUMDAR, S.; LIAN, Z.; PINTO, E.; BI, Y.; DURIG, T.; REPKA, M. A. The effects of screw configuration and polymeric carriers on hot-melt extruded taste-masked formulations incorporated into orally disintegrating tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 1, p. 124–134, 2015.

MORRIS, K. R.; KNIPP, G. T.; SERAJUDDIN, A. T. M. Structural properties of polyethylene glycol—polysorbate 80 mixture, a solid dispersion vehicle. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, n. 12, p. 1185–1188, 1992.

MUTZ, M. Polymorphic forms of deferasirox (ICL670A). **United States Patent**, US

2012/0203007 A1, 2012.

NAKAI, Y.; YAMAMOTO, K.; TEREDA, K.; WATANABE, D. New Methods for Preparing Cyclodextrin Inclusion Compounds. I. Heating in a Sealed Container. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 35, n. 11, p. 4609–4615, 1987.

NAKAMICHI, K.; SHOUGO, I.; HIROYUKI, Y. Method of manufacturing solid dispersion. **European Patent Office**, 0 580 860 A1, 1994.

NAKAMICHI, K.; SHOUGO, I.; HIROYUKI, Y. Method of manufacturing solid dispersion. **United States Patent**, US 5.456.923, 1995

NOVARTIS. **EXJADE®**. Disponível em: <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/lmgConteudos/1177.pdf>>. Acesso em 15 jul. 2018.

ODRIOZOLA-SERRANO, I.; OMS-OLIU, G.; MARTÍN-BELLOSO, O. Nanoemulsion-Based Delivery Systems to Improve Functionality of Lipophilic Components. **Frontiers in Nutrition**, v. 1, n. December, p. 1–4, 2014.

OHARA, T.; KITAMURA, S.; KITAGAWA, T.; TEREDA, K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 302, n. 1–2, p. 95–102, 2005.

O'NEIL, M. J. **The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals**. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., p. 483, 2006.

ONOE, S.; SUZUKI, H.; KOJO, Y.; MATSUNAGA, S.; SATO, H.; MIZUMOTO, T.; YUMINOKI, K.; HASHIMOTO, N.; YAMADA, S. Self-micellizing solid dispersion of cyclosporine A with improved dissolution and oral bioavailability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, p. 16–22, 2014.

PALEM, C. R.; DUDHIPALA, N. R.; BATTU, S. K.; REPKA, M. A.; YAMSANI, M. R. Development, optimization and in vivo characterization of domperidone-controlled release hot-melt-extruded films for buccal delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 3, p. 473–484, 2016.

PALEM, C. R.; KUMAR BATTU, S.; MADDINENI, S.; GANNU, R.; REPKA, M. A.; YAMSANI, M. R. Oral transmucosal delivery of domperidone from immediate release films produced via hot-melt extrusion technology. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 18, n. 1, p. 186–195, 2013.

PATIL, H.; FENG, X.; YE, X.; MAJUMDAR, S.; REPKA, M. A. Continuous Production of Fenofibrate Solid Lipid Nanoparticles by Hot-Melt Extrusion Technology: a Systematic Study Based on a Quality by Design Approach. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 17, n. 1, p. 194–205, 2015.

PATIL, H.; TIWARI, R. V.; REPKA, M. A. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 17, n. 1, p. 20–42, 2016.

PATIL, J. S.; KADAM, D. V.; MARAPUR, S. C.; KAMALAPUR, M. V. Inclusion Complex System; a Novel Technique To Improve the Solubility and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs : a Review. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 2, n. 2, p. 29–34, 2010.

PATRAVALE, V. B.; DATE, A. A.; KULKARNI, R. M. Nanosuspensions: a promising drug delivery strategy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 7, p. 827–840, 2004.

PIMPARADE, M. B.; VO, A.; MAURYA, A. S.; BAE, J.; MOROTT, J. T.; FENG, X.; KIM, D. W.; KULKARNI, V. I.; TIWARI, R.; VANAJA, K.; MURTHY, R.; SHIVAKUMAR, H. N.; NEUPANE, D.; MISHRA, S. R.; MURTHY, S. N.; REPKA, M. A. Development and evaluation of an oral fast disintegrating anti-allergic film using hot-melt extrusion technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 119, p. 81–90, 2017.

POUTON, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, n. 3–4, p. 278–287, 2006.

PUBCHEM. **Deferasirox.** Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Deferasirox>>. Acesso em 07 ago. 2018.

QUINTEN, T.; GONNISSEN, Y.; ADRIAENS, E.; BEER, T. D.; CNUUDE, V.; MASSCHAELE, B.; VAN HOOREBEKE, L.; SIEPMANN, J.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Development of injection moulded matrix tablets based on mixtures of ethylcellulose and low-substituted hydroxypropylcellulose. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 3–4, p. 207–216, 2009.

RABINOW, B. E. Nanosuspensions in drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 9, p. 785–796, 1 set. 2004.

RAO, V. J.; MUKKANTI, K.; VEKARIYA, N. A.; GUPTA, P. B.; ISLAMM A. Synthesis and characterization of related substances of deferasirox, an iron (Fe³⁺) chelating agent. **Synthetic Communications**, v. 42, n. 21, p. 3200–3210, 2012.

RECHARLA, N.; RIAZ, M.; KO, S.; PARK, S. Novel technologies to enhance solubility of food-derived bioactive compounds : A review. **Journal of Functional Foods**, v. 39, p. 63–73, 2017.

REPKA, M. A.; BANDARI, S.; KALLAKUNTAA, V. R.; VO, A. Q.; McFALL, H.; PIMPARADE, M. B.; BHAGURKAR, A. M. Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, p. 68–85 , 2018.

REPKA, M. A.; BATTU, S. K.; UPADHYE, S. B.; THUMMA, S.; CROWLEY, M. M.; ZHANG, F.; MARTIN, C.; MCGINITY, J. W. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 10, p. 1043–1057, 2007.

RITIKA, S. L. H.; AGGARWAL, G. Formulation tactics for the delivery of poorly soluble

- drugs. **International Journal of PharmTech Research**, v. 4, n. 3, p. 914–923, 2012.
- ROBINSON, J. R.; MCGINITY, J. W. Effervescent granules and methods for their preparation. **United States Patent**, US 6.071.539, 2000.
- RODIER, E.; LOCHARD, H.; SAUCEAU, M.; LETOURNEAU, J.; FREISS, B.; FAGES, J. A three step supercritical process to improve the dissolution rate of Eflucimibe. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, n. 2, p. 184–193, 2005.
- SALAWI, A.; NAZZAL, S. The rheological and textural characterization of Soluplus® / Vitamin E composites. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 546, p. 255–262, 2018.
- SALAZAR, J.; MÜLLER, R. H.; MÖSCHWITZER, J. P. Combinative Particle Size Reduction Technologies for the Production of Drug Nanocrystals. **Journal of Pharmaceutics**, v. 2014, p. 1–14, 2014.
- SARODE, A. L.; SANDHU, H.; SHAH, V.; MALICK, W.; ZIA, H. Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug–polymer interactions on supersaturation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 371–384, 2013.
- SATHIGARI, S. K.; RADHAKRISHNAN, V. K.; DAVIS, V. A.; PARSONS, D. L.; BABU, R. J. Amorphous-State Characterization of Efavirenz—Polymer Hot-Melt Extrusion Systems for Dissolution Enhancement. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3456–3464, 2012.
- SCHILLING, S. U.; SHAH, N. H.; MALICK, A. W.; MCGINITY, J. W. Properties of melt extruded enteric matrix pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 74, n. 2, p. 352–361, 2010.
- 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 & Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 11, p. 866–872, 1961.
- SEKIGUCHI, K.; OBI, N.; UEDA, Y. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II. Absorption of fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 12, n. 2, p. 134–144, 1964.
- SEO, A.; HOLM, P.; KRISTENSEN, H. G.; SCHAEFER, T. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 259, n. 1–2, p. 161–171, 2003.
- SERAJUDDIN, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 603–616, 2007.
- SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Critical reviews in therapeutic drug carrier systems**, v. 20, n. 2–3, p. 215–247, 2003.
- SHAMMA, R. N.; BASHA, M. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization

of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. **Powder Technology**, v. 237, p. 406–414, 2013.

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

SINGH, A.; WORKU, Z. A.; VAN DEN MOOTER, G. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, n. 10, p. 1361-1378, 2011.

SINGHAL, S.; LOHAR, V. K.; ARORA, V. Hot Melt Extrusion Technique. **Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 1–20, 2011.

STANKOVIĆ, M.; FRIJLINK, H. W.; HINRICHS, W. L. J. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 7, p. 812–823, 2015.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Revista de Farmácia e Bioquímica**, v. 31, p. 63-70, 1995.

TANAKA, N.; IMAI, K.; OKIMOTO, K.; UEDA, S.; TOKUNAGA, Y.; IBUKI, R.; HIGAKI, K.; KIMURA, T. 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.

THERMO FISHER SCIENTIFIC. **Pharma Twin Screw Extruders2010**. Disponível em:

<<https://www.pragolab.sk/documents/Pharma%20Twin%20Screw%20Processing.pdf>>. Acesso em 14 jul. 2018.

THOMAS, S.; JOSHI, S. C.; VIR, D.; AGARWAL, A.; RAO, R. D.; SRIDHAR, I.; XAVIER, C. M.; MATHELA, C. S. Identification, characterization and quantification of a new impurity in deferasirox active pharmaceutical ingredient by LC-ESI-QT/MS/MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 63, p. 112–119, 2012.

TIWARI, R. V.; PATIL, H.; REPKA, M. A. Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21st century. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13p, n. 3, p. 451–464, 2016.

URBANETZ, N. A. Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 1–2, p. 67–76, 2006.

VAN DEN MOOTER, G.; WEUTS, I.; DE RIDDER, T.; BLATON, N. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 316, n. 1–2, p. 1–6, 2006.

VASANTHAVADA, M.; TONG, W. Q.; JOSHI, Y.; KISLALIOGLU, M. S. Phase behavior of amorphous molecular dispersions I: Determination of the degree and mechanism of solid solubility. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 9, p. 1598–1606, 2004.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23–24, p. 1068–1075, 2007.

VIMALSON, C. Techniques to Enhance Solubility of Hydrophobic Drugs : An Overview. **Asian Journal of Pharmaceutical**, v. 10, n. 2, p. 1–5, 2016.

VO, A. Q.; FENG, X.; MOROTT, J. T.; PIMPARADE, M. B.; TIWARI, R. V.; ZHANG, F.; REPKA, M. A. A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 98, p. 108–121, 2016.

WALDMEIER, F.; BRUIN, G. J.; GLAENZEL, U.; HAZELL, K.; SECHAUD, R.; WARRINGTON, S.; PORTER, J. B. Pharmacokinetics, metabolism, and disposition of deferasirox in beta-thalassemic patients with transfusion-dependent iron overload who are at pharmacokinetic steady state. **Drug Metab Dispos**, v. 38, n. 5, p. 808–816, 2010.

WEN, H.; JUNG, H.; LI, X.. Drug Delivery Approaches in Addressing Clinical Pharmacology-Related Issues: Opportunities and Challenges. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 17, n. 6, p. 1327–1340, 2015.

WILSON, M.; WILLIAMS, M. A.; JONES, D. S.; ANDREWS, G. P. Hot-melt extrusion technology and pharmaceutical application. **Therapeutic Delivery**, v. 3, n. 6, p. 787–797, 2012.

WISNIEWSKI, R. Spray Drying Technology. **International Conference on Environmental Systems**, p. 1–223 , 2015.

YANG, R.; WANG, Y.; ZHENG, X.; MENG, J.; TANG, X.; ZHANG, X. Preparation and evaluation of ketoprofen hot-melt extruded enteric and sustained-release tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 34, n. 1, p. 83–89, 2008.

ZAMORA, A.; GUAMIS, B. Opportunities for Ultra-High-Pressure Homogenisation (UHPH) for the Food Industry. **Food Engineering Reviews**, v. 7, n. 2, p. 130–142, 2015.

ZHANG, K.; YU, H.; LUO, Q.; YANG, S.; LIN, X.; ZHANG, Y.; TIAN, B.; TANG, X. Increased dissolution and oral absorption of itraconazole/Soluplus extrudate compared with itraconazole nanosuspension. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 1285–1292, 2013.