



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

**PELLETS DE ÁCIDO TARTÁRICO COMO NÚCLEO MODULADOR DE PH PARA
FORMULAÇÕES DE CITRATO DE SILDENAFILA**

AMANDA MOSCIBROSKI DA SILVA BEDIN

CASCAVEL
2025

AMANDA MOSCIBROSKI DA SILVA BEDIN

**PELLETS DE ÁCIDO TARTÁRICO COMO NÚCLEO MODULADOR DE PH PARA
FORMULAÇÕES DE CITRATO DE SILDENAFILA**

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

Orientador: Prof. Dr. Elcio Jose Bunhak

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Isabela Angeli de Lima

CASCADEL

2025

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

Bedin, Amanda Moscibroski da Silva

PELLETS DE ÁCIDO TARTÁRICO COMO NÚCLEO MODULADOR DE PH PARA FORMULAÇÕES DE CITRATO DE SILDENAFILA / Amanda Moscibroski da Silva Bedin; orientador Élcio José Bunhak; coorientadora Isabela Angeli de Lima. -- Cascavel, 2025. 95 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2025.

1. Liberação modificada. 2. Citrato de sildenafil. 3. Dispersão sólida. 4. Pellets de ácido tartárico. I. Bunhak, Élcio José, orient. II. Lima, Isabela Angeli de , coorient. III. Título.

AMANDA MOSCIBROSKI DA SILVA BEDIN

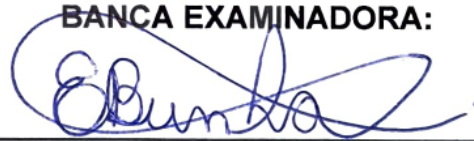
**PELLETS DE ÁCIDO TARTÁRICO COMO NÚCLEO PARA FORMULAÇÕES
DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE CITRATO DE SILDENAFILA:
DESENVOLVIMENTO POR DISPERSÃO SÓLIDA E DESIGN FATORIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná como pré-requisito para obtenção do título de Mestre(a) em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

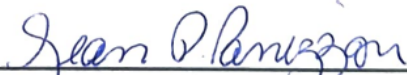
Orientador: Prof. Dr. Élcio Jose Bunhak

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Isabela Angeli de Lima

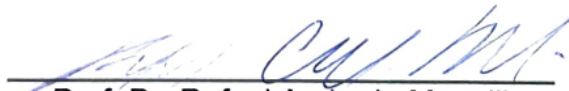
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Élcio Jose Bunhak
*Universidade Estadual do Oeste do
Paraná*
UNIOESTE
Orientador



Prof. Dr. Gean Pier Parizzon
Empresa Ingamed



Prof. Dr. Rafael Andrade Menolli
*Universidade Estadual do Oeste do
Paraná*
UNIOESTE

BIOGRAFIA

Amanda Moscibroski da Silva nasceu em 05 de agosto de 1989, na cidade de Curitiba, Paraná. Graduiu-se em Farmácia em 2011, pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Curitiba. Posteriormente, concluiu a pós-graduação lato sensu em Lean Six Sigma com certificação Black Belt, em 2015, pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Campus Toledo/PR, e em Gestão Estratégica da Inovação Tecnológica no Setor Farmacêutico, em 2017, pela Universidade de Campinas – UNICAMP. Desde 2011, mantém vínculo empregatício com a empresa Prati-Donaduzzi, onde atuou como analista e pesquisadora, e atualmente exerce o cargo de pesquisadora-chefe de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PDI - farmacotécnico). Em 2022, iniciou o curso de pós-graduação stricto sensu em nível de mestrado, no Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Campus Cascavel.

Dedico este trabalho ao meu querido marido, Eduardo, e aos meus filhos, Larissa e Lucas, meus maiores amores e razão da minha vida. Dedico também aos meus pais, Genésio e Bete, por todo o amor e apoio que sempre me ofereceram. Amo cada um de vocês, e esta conquista é, sem dúvida, também de vocês.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela saúde, pela energia renovada a cada dia e por guiar meus passos durante esta jornada.

Ao meu marido, Eduardo Augusto Bedin, agradeço de todo o coração pela sua infinita paciência, compreensão e apoio. Você esteve ao meu lado durante os momentos em que precisei me ausentar para estudar, sempre me incentivando e sendo meu maior suporte.

Aos meus queridos filhos, Larissa Moscibroski Bedin e Lucas Moscibroski Bedin, agradeço pela compreensão nas vezes em que minha presença foi escassa e pela paciência enquanto eu me dedicava aos estudos. Vocês são minha inspiração diária e a razão pela qual busco ser sempre melhor.

Aos meus pais, Genésio da Silva e Maria Elizabeth Moscibroski da Silva. Mesmo morando distante, agradeço o apoio e por sempre acreditarem em mim.

Aos meus professores da Unioeste - Universidade do Oeste do Paraná, em especial ao meu orientador Prof. Dr. Elcio Jose Bunhak e minha co-orientadora Prof^a. Isabela Angeli de Lima pela orientação, pelas correções, pela sabedoria compartilhada e pelo incentivo. Cada conselho e cada palavra foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À Universidade do Oeste do Paraná (Unioeste), por proporcionar a realização deste projeto e pelo suporte acadêmico oferecido ao longo de minha jornada.

À indústria Prati Donaduzzi, especialmente pela estrutura e recursos que viabilizaram a execução dos testes e análises necessárias para a conclusão deste estudo. Agradeço também pelas horas de trabalho dedicadas ao meu projeto de mestrado, que foram fundamentais para o sucesso desta pesquisa.

Aos pesquisadores colegas de trabalho, Volnei José Tondo Filho e Vanderson Galan, pela colaboração, ideias compartilhadas e apoio durante todo o processo. Vocês foram fonte de inspiração e contribuíram para o sucesso deste trabalho.

E, por fim, um agradecimento especial ao Fábio Pinheiro de Souza, meu gerente, pelo apoio, pelas ideias e pela confiança depositada em meu trabalho.

A todos vocês, meu mais sincero obrigada.

Pegadas na Areia:

Uma noite, eu sonhei que estava caminhando na praia com o Senhor.

Através do céu, passavam cenas da minha vida.

Para cada cena da minha vida, eu notava duas pegadas na areia,

uma era minha e a outra era do Senhor.

Quando a última cena da minha vida passou diante de mim,

olhei para trás para as pegadas na areia.

Eu percebi que durante os períodos mais difíceis da minha vida,

havia apenas uma pegada na areia.

Isso me preocupou muito e perguntei ao Senhor:

“Senhor, você me disse que, uma vez que eu tivesse decidido segui-lo,

você caminharia comigo até o fim.

Mas eu notei que durante as maiores tribulações da minha vida,

havia apenas uma pegada na areia.

Eu não entendo por que, quando mais precisei de você,

você me deixou.”

O Senhor me respondeu:

“Minha preciosa filha, eu te amo e nunca te deixarei.

Durante as suas dificuldades, quando você viu apenas uma pegada na areia,

foi exatamente aí que eu te carreguei”

(Margaret Fishback Powers)

PELLETS DE ÁCIDO TARTÁRICO COMO NÚCLEO MODULADOR DE PH PARA FORMULAÇÕES DE CITRATO DE SILDENAFILA

RESUMO

A hipertensão A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição grave caracterizada pelo aumento da pressão nas artérias pulmonares, podendo evoluir para insuficiência cardíaca direita. O citrato de sildenafil (CSD), um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), é amplamente utilizado no tratamento da HAP, mas apresenta baixa solubilidade e biodisponibilidade, o que limita sua eficácia clínica. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver uma formulação multiparticulada de liberação controlada de CSD, utilizando pellets de ácido tartárico como núcleo, dispersão sólida e design fatorial para otimizar sua dissolução e absorção. A metodologia incluiu a preparação de dispersões sólidas de CSD com o polímero Soluplus® e o surfactante Tween® 80, seguidas da incorporação dessas dispersões em pellets de ácido tartárico revestidos com polímeros de liberação controlada. O planejamento experimental foi realizado por meio de delineamento de experimentos (DOE) para avaliar a influência das variáveis na dissolução do fármaco. As formulações obtidas foram caracterizadas por calorimetria diferencial de varredura (DSC), difração de raios X (DRX), distribuição de tamanho de partículas (DTP), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise de dissolução in vitro, com quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Os resultados demonstraram que a dispersão sólida promoveu significativa melhora na dissolução do CSD, enquanto os pellets revestidos apresentaram perfil de liberação controlada adequado e estabilidade do fármaco em meio biológico. Os ensaios de dissolução em tampão FaSSIF (pH 6,5) confirmaram uma liberação gradual do CSD, favorecendo sua absorção no trato gastrointestinal e potencializando sua eficácia terapêutica. Assim, a utilização de pellets de ácido tartárico associados a dispersões sólidas mostrou-se uma estratégia promissora para aumentar a biodisponibilidade oral do CSD e otimizar seu desempenho clínico no tratamento da HAP, com potencial para reduzir a frequência de administração e melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento.

Palavras-chave: Citrato de sildenafil, ácido tartárico, pH microambiental, pellets de ácido tartárico, liberação controlada, biodisponibilidade oral.

TARTARIC ACID PELLETS AS A PH MODULATING CORE FOR SILDENAFIL CITRATE FORMULATIONS

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe condition characterized by increased pressure in the pulmonary arteries, potentially leading to right heart failure. Sildenafil citrate (SC) is a phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor widely used in PAH treatment, but its low solubility and bioavailability limit its clinical efficacy. Therefore, this study aimed to develop a multiparticulate controlled-release formulation of SC, using tartaric acid pellets as the core, solid dispersion, and factorial design to optimize its dissolution and absorption. The methodology involved preparing SC solid dispersions using the Soluplus[®] polymer and Tween[®] 80 surfactant, followed by incorporating these dispersions into tartaric acid pellets coated with controlled-release polymers. An experimental design (DOE) was applied to assess the influence of variables on drug dissolution. The formulations were characterized using differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (XRD), particle size distribution (PSD), scanning electron microscopy (SEM), and in vitro dissolution analysis with quantification by high-performance liquid chromatography (HPLC). The results demonstrated that solid dispersion significantly improved SC dissolution, and the coated pellets exhibited an adequate controlled-release profile, maintaining drug stability in biological media. Dissolution studies in FaSSIF buffer (pH 6.5) confirmed a gradual SC release, enhancing its absorption in the gastrointestinal tract and improving therapeutic efficacy. Thus, the use of tartaric acid pellets and solid dispersions proved to be a promising strategy to enhance SC's oral bioavailability and optimize its clinical performance in PAH treatment. This innovative approach may contribute to the development of more effective pharmaceutical formulations, reducing the need for frequent dosing and improving patient adherence to treatment.

Keywords: Sildenafil citrate, tartaric acid, microenvironmental pH, tartaric acid pellets, controlled release, oral bioavailability.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVO	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR.....	19
3.2 CITRATO DE SILDENAFILA.....	20
3.2.1 Características físico-químicas.....	20
3.2.2 Características farmacológicas	21
3.3 FORMAS FARMACÊUTICAS	24
3.3.1 Suspensão extemporânea	24
3.3.2 Comprimidos sublinguais	26
3.3.3 Formulações inaláveis	28
3.3.4 Nanoemulsões	31
3.3.5 Sistemas transdérmicos	32
3.3.6 Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação modificada	34
3.4 SISTEMA TAMPÃO	40
3.5 DISPERSÃO SÓLIDA	43
4 ARTIGO CIENTÍFICO	46
Abstract.....	46
Graphical abstract.....	47
4.1 Introduction	47
4.2 Materials and Methods.....	48
4.2.1 Materials.....	48
4.2.2 Experimental Design and Process Yield	49
4.2.3 Handling of SC Solid Dispersions (SDs)	50
4.2.4 Handling of SC pellets	51
4.2.5 Particle Size Distribution Analysis	52
4.2.6 Differential Scanning Calorimetry	52
4.2.7 X-Ray Diffraction	52
4.2.8 Scanning Electron Microscopy	52
4.2.9 In Vitro Dissolution Analysis of the SDs	53

4.2.10 In Vitro Dissolution Study: controlled-release sildenafil citrate pellets (CR-SC pellets vs. Revatio® (USP Apparatus II))	53
4.2.11 In Vitro Dissolution Study: CR-SC pellets vs. Revatio® (USP Apparatus IV).....	53
4.2.12 Solubility Study and Sink Conditions	54
4.2.13 High-performance Liquid Chromatography	54
4.2.14 In Vitro Release Kinetics.....	54
4.2.15 Statistical Analyses.....	54
4.3 Results	55
4.3.1 Experimental Design and Process Yield	55
4.3.2 Solid Dispersion Selection based on Dissolution (Quick Screening).....	56
4.3.3 Particle Size Distribution Analysis	57
4.3.4 Differential Scanning Calorimetry.....	58
4.3.5 X-ray Diffraction	60
4.3.6 Scanning Electron Microscopy	61
4.3.7 In Vitro Dissolution Study: CR-SC pellets vs. Revatio® (USP ApII).....	65
4.3.8 In Vitro Dissolution Study: CR-SC pellets vs. Revatio® (USP Ap IV).....	65
4.3.9 Solubility Study and Sink Conditions.....	66
4.3.10 In Vitro Release Kinetics.....	67
4.3.11 Response Surface and Contour Graphs	67
4.4 Discussion	68
4.5 Conclusion.....	72
References	72
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

LISTA DE FIGURAS

Revisão bibliográfica

Figura 1. Estrutura química do citrato de Sildenafil	21
---	----

Artigo científico

Figure 1. In vitro dissolution profile (APII) of the pure SC and SDs, considering the effect of independent variables. The study was conducted in triplicate (n=3) using a FaSSIF medium at 6.5 pH.	56
Figure 2. Particle size distribution of SD's formulations (n=3).	58
Figure 3. Particle size distribution of tartaric acid pellets and CR-SC pellets (n=3).	58
Figure 4. DSC curve of SC, SD's, SOL, and Tween [®] 80.	59
Figure 5. DSC curve of the isolated inputs (EC, HPMC, TAP [®] 700, SC, SOL, and Tween [®] 80) and CR-SC pellets.	59
Figure 6. X-ray diffractogram of SD's, SC, and SOL formulations.	60
Figure 7. X-ray diffractogram of the isolated inputs (EC, HPMC, TAP [®] 700, SOL, and SC) and CR-SC pellets.	61
Figure 8. SEM images of the SDs from samples SD01 to SD11 (3000 x).	62
Figure 9. SEM images of pure SC (A1: 1000x / A2: 3000x) and pure SOL (B1: 1000x / B2: 3000x).	63
Figure 10. SEM images of pellets after the first coating (A1: 50x / A2: 500x / A3 1000x) and after the second coating (B1: 50x / B2: 500x / B3 1000x).	64
Figure 11. SEM images of pellets coated with 7% EC/HPMC submerged in water for 6 hours to evaluate the function of the HPMC pore former in the functional coating layer (A: 1000x / B: 3000x).	64
Figure 12. Comparative dissolution profile (APII) between capsules with CR-SC Pellets and immediate-release Revatio [®] . The study was conducted in FaSSIF (pH 6.5) and 0.1 M hydrochloric acid media (n=4).	65
Figure 13. Comparative in vitro dissolution profile (APIV) between capsules with CR-SC pellets and Revatio [®] , using 0.1 M hydrochloric acid medium (5–30 min) and FaSSIF (pH 6.5; 35–720 min for CR-SC pellets and 35–60 min for Revatio [®] , conducted with n=7.	66
Figure 14. Response surface graph (3D) showing the effect of A and B on the dissolution response (%) (n=2).	68

LISTA DE TABELAS

Revisão bibliográfica

Tabela 1. Sistemas tamponantes.....	41
--	----

Artigo científico

Table 1. Values of the independent variables (A, B, and C).	50
Table 2. Experimental design of the solid dispersion formulations and the corresponding SD yield for each formulation.....	55
Table 3. Composition of the CR-SC pellets. Values are expressed in mg per capsule and % (w/w).....	57
Table 4. Solubility and sink condition parameters for sildenafil citrate formulations in FaSSIF (pH 6.5) (n=3).....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASD'S	Dispersões sólidas amorfas
BCS	Classificação biofarmacêutica
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CRSD	Dispersões sólidas de liberação controlada
CSD	Citrato de sildenafila
DBP	Dibutilftalato
DOE	Delineamento de experimentos
DPPC	Dipalmitoilfosfatidilcolina
DRX	Difração de Raio X
DS	Dispersão sólida
DSC	Calorimetria de varredura diferencial
EC	Etilcelulose
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFSO	Formas farmacêuticas sólidas orais
HAP	Hipertensão arterial pulmonar
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HP	Hipertensão pulmonar
HPMC	Droxipropilmetilcelulose
HP- β -CD	Hidroxipropil-beta-ciclodextrina
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PAPm	Pressão arterial pulmonar média
PASm	Pressão arterial sistêmica média
PCL	Poli(caprolactona)
PDE5	Fosfodiesterase tipo 5
PEG	Propilenoglicol
PEI	Polietilenoimina
pH	Potencial hidrogeniônico
PLGA	Ácido láctico-co-glicólico
PVA	Poli-álcool vinílico
RPM	Rotações por minuto
RVP	Resistência vascular pulmonar

SDF	Sildenafil
SGF	Fluido gástrico simulado
SOL	Soluplus®
TEC	Trietilcitrato
TGI	Trato gastrointestinal

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição médica rara, porém crítica, caracterizada pelo aumento anormal da pressão nas artérias pulmonares, levando ao aumento da resistência vascular pulmonar e resultando em sobrecarga do ventrículo direito do coração, podendo evoluir para insuficiência cardíaca direita (McLaughlin *et al.*, 2015). A HAP é definida por uma pressão arterial pulmonar média superior a 20 mm Hg, sendo classificada em cinco grupos clínicos com base na etiologia, fisiopatologia e tratamento (Ruopp; Cockrill, 2022). Trata-se de um problema de saúde global significativo, afetando todas as faixas etárias, com crescente prevalência em idosos, especialmente em países com populações envelhecidas. Estima-se que a prevalência global da doença seja de cerca de 1% da população, aumentando para aproximadamente 10% em indivíduos com mais de 65 anos. Aproximadamente 80% dos pacientes residem em países em desenvolvimento, onde a HAP frequentemente está associada a doenças cardíacas congênitas e a condições infecciosas como esquistossomose, HIV e febre reumática (Hoeper *et al.*, 2016). Estudos indicam que a prevalência global de HAP varia entre 15 e 50 casos por milhão de habitantes, embora esta estimativa possa ser subavaliada em função do diagnóstico tardio e da complexidade da condição (Simonneau *et al.*, 2019).

A HAP é uma doença progressiva que, se não tratada, reduz significativamente a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes (McLaughlin *et al.*, 2015). O tratamento tem evoluído nas últimas décadas, destacando-se o uso do citrato de sildenafila (CSD), um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), pertencente à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) (Ouranidis *et al.*, 2021). Seu mecanismo de ação baseia-se no relaxamento do músculo liso dos vasos sanguíneos pulmonares, promovendo vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo pulmonar, por meio do aumento dos níveis de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (Kim *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2021; Rhee *et al.*, 2022; William *et al.*, 2019). A eficácia do sildenafil no tratamento da HAP foi amplamente demonstrada em estudos clínicos, com melhorias significativas na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes (McLaughlin *et al.*, 2015).

No entanto, a eficácia clínica do sildenafil é limitada por sua baixa solubilidade e biodisponibilidade (Kim et al., 2019; Moschos; Nitoda, 2016). Para superar essas limitações, técnicas de formulação avançadas têm sido empregadas, destacando-se as dispersões sólidas. Nessa abordagem, o fármaco é incorporado a uma matriz polimérica, aumentando sua solubilidade, estabilidade e taxa de dissolução, favorecendo a absorção e a biodisponibilidade (Aldawsari et al., 2021; Malkawi et al., 2022; Woo et al., 2023). As dispersões sólidas envolvem a mistura do fármaco com um excipiente altamente solúvel, formando um sistema homogêneo em estado sólido que amplia a área de superfície do fármaco e altera sua cristalinidade, facilitando sua dissolução e eficácia terapêutica.

A dispersão sólida utilizando carreadores solúveis em água é uma estratégia atraente para melhorar a taxa de dissolução de substâncias bioativas pouco solúveis em água (Recharla et al., 2017). Soluplus[®], um excipiente polimérico de alta solubilidade, frequentemente utilizado para melhorar a dissolução de medicamentos pouco solúveis (Fritzsche; Wu; Weiss, 2021), pois possui propriedades únicas que facilitam a formação de soluções com alta capacidade de dissolução, o que é fundamental para medicamentos como o sildenafil, que enfrentam desafios relacionados à baixa solubilidade.

A utilização de carreadores hidrossolúveis nas dispersões sólidas é uma estratégia promissora para fármacos de baixa solubilidade (Recharla et al., 2017). Dentre esses carreadores, destaca-se o Soluplus[®], um polímero amplamente empregado para aumentar a dissolução de medicamentos pouco solúveis devido às suas propriedades anfífilas e capacidade de formação de dispersões estáveis em meio aquoso (Fritzsche; Wu; Weiss, 2021).

Adicionalmente, outra estratégia inovadora para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada é a utilização de pellets com núcleo de ácido tartárico. Os pellets, pequenas esferas contendo o princípio ativo, são projetados para promover uma liberação controlada e prolongada do fármaco ao longo do tempo (Singh; Van Den Mooter, 2016). O principal desafio na formulação de sistemas de liberação controlada de fármacos fracamente básicos é a variabilidade de sua solubilidade em função do pH do meio de dissolução. Assim, técnicas de modulação do pH têm sido aplicadas, utilizando o ácido tartárico como agente acidificante para ajustar o pH microambiental, otimizando a estabilidade e a liberação do sildenafil (Pareek; Omary; Koli, 2019). Essa abordagem permite maior

uniformidade na absorção, mantendo níveis plasmáticos mais estáveis e prolongando o efeito terapêutico.

Em resumo, a hipertensão arterial pulmonar representa um desafio relevante na prática clínica devido à sua gravidade e complexidade. O citrato de sildenafil tem se consolidado como uma alternativa eficaz no tratamento da HAP, sendo seu desempenho clínico aprimorado por meio de tecnologias avançadas de formulação, como dispersões sólidas e sistemas de liberação controlada baseados em pellets. O desenvolvimento e a otimização dessas estratégias farmacotécnicas contribuem significativamente para a melhoria da eficácia terapêutica e da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa condição, demonstrando o potencial das inovações farmacêuticas na superação de limitações biofarmacêuticas.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver uma forma farmacêutica multiparticulada de liberação controlada de sildenafil, utilizando um sistema de dispersão sólida obtido por meio de delineamento experimental (DOE). Avaliar o perfil de dissolução em tampão FaSSIF simulado com pH 6,5 como principal método de comparação, considerando a baixa solubilidade do citrato de sildenafil nesse meio, fator determinante para sua absorção no trato gastrointestinal *in vivo*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar delineamento experimental em *software design expert* utilizando as variáveis independentes de formulação e processo;
- Avaliar a eficácia do Soluplus[®] como solubilizante polimérico do citrato de sildenafil em dispersões sólidas;
- Investigar a eficácia do Tween[®] 80 como surfactante, em combinação com o Soluplus[®], em dispersões sólidas de citrato de sildenafil;
- Obter dispersões sólidas por meio de secagem por *spray drying*;
- Caracterizar o estado sólido por DSC (Calorimetria Exploratória Diferencial), DRX (Difração de Raio X) e MEV (Microscopia Eletrônica de Varredura), das formulações, do carreador e do fármaco puro;
- Avaliar a dissolução dos testes propostos em tampão FaSSIF simulado pH 6,5;
- Desenvolver formulação de pellets de liberação controlada, empregando a dispersão sólida mais eficiente.
- Avaliar a dissolução do sistema multiparticulado em tampão FaSSIF simulado pH 6,5;

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar é uma condição rara e progressiva caracterizada pelo aumento da pressão nas artérias pulmonares (Simonneau *et al.*, 2019). Segundo a Associação Europeia de Cardiologia (ESC, 2022), a HAP pode ser diagnosticada em pacientes com pressão arterial pulmonar média (PAPm) ≥ 20 mmHg e resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 2 uWe, porém a eficácia dos medicamentos aprovados foi demonstrada apenas em pacientes com PAPm ≥ 25 mmHg e RVP ≥ 3 uWe, deixando uma lacuna de dados para pacientes com valores mais baixos. Essa patologia pode aparecer na infância em associação com defeitos congênitos de coração ou como processo patológico (Karatza; Bush; Magee, 2005), podendo levar à insuficiência ventricular e à morte prematura (AlSalman *et al.*, 2020; Simonneau *et al.*, 2019; William *et al.*, 2019).

Segundo a classificação mais recente da HAP, existem cinco grupos clínicos, sendo eles: a HAP idiopática; a HAP associada a doenças do tecido conjuntivo; a HAP associada a doenças cardíacas congênitas; a HAP associada a doenças pulmonares e/ou hipóxia; e a HAP com causas multifatoriais (Simonneau *et al.*, 2019). A HAP idiopática é a forma mais comum, seguida pela associada a doenças do tecido conjuntivo e pela associada a doenças cardíacas congênitas (Simonneau *et al.*, 2019).

A epidemiologia da hipertensão arterial pulmonar pode variar em diferentes partes do mundo, mas estudos sugerem que a HAP é uma doença rara e grave. A prevalência é estimada entre 15 a 50 casos por milhão de habitantes na Europa e nos Estados Unidos (Galiè *et al.*, 2016). No entanto, alguns estudos sugerem uma maior prevalência em certas populações, como mulheres e pessoas com doenças associadas (Hoeper *et al.*, 2016), apresentando uma relação de incidência de duas a quatro vezes maior em mulheres do que em homens (McGoon *et al.*, 2013).

O seu tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar, incluindo terapias farmacológicas, intervenções cirúrgicas e cuidados de suporte. A terapia convencional inclui oxigênio, vasodilatadores, geralmente antagonistas dos canais de cálcio e anticoagulante. Atualmente existem novas terapias, como prostaglandinas e análogos (Karatza; Bush; Magee, 2005), e as terapias

farmacológicas geralmente incluem inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), como a sildenafil, que atuam na via do óxido nítrico, diminuindo a resistência vascular pulmonar e melhorando a função cardíaca (Taichman *et al.*, 2014). A sildenafil é um fármaco de administração oral amplamente utilizado no tratamento da disfunção erétil e da HAP (Lima *et al.*, 2021). Este fármaco pode ser utilizado sozinho ou em combinação com outros agentes quando utilizado para o tratamento da hipertensão pulmonar (Doctor; Blake; Aggarwal, 2022).

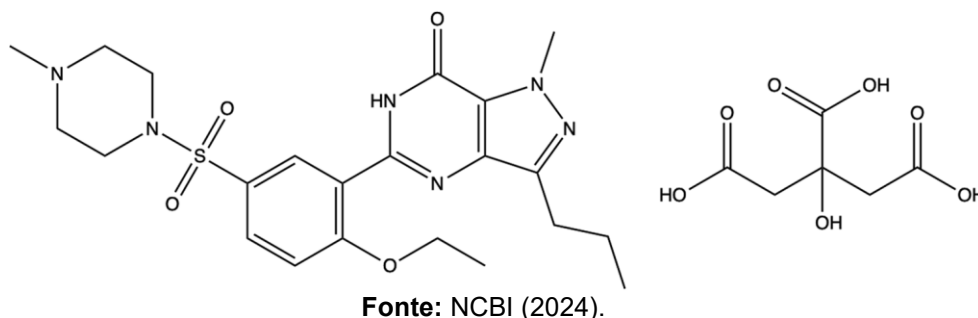
3.2 CITRATO DE SILDENAFILA

3.2.1 Características físico-químicas

O citrato de sildenafil é um composto originalmente sintetizado e estudado para o tratamento de hipertensão e angina de peito. Os pesquisadores da empresa Pfizer descobriram que, embora o fármaco tivesse pouco efeito sobre a angina, ele poderia induzir ereções penianas, entre 30 e 60 minutos. Dessa forma, o sildenafil foi patenteado em 1996 e, apenas dois anos depois (1998) o seu uso foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), para tratamento da disfunção erétil (Anvisa, 2021; Ellis, 2014; Kim *et al.*, 2021), e esse composto tem sido considerado seguro e bem tolerado em doses terapêuticas para esses fins (Anvisa, 2021). O Revatio® foi aprovado em 2005 pelo FDA para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (FDA, 2021).

A sildenafil é um composto orgânico de fórmula química $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ e peso molecular de 474,58 g/mol (Fernandes; Lima; Souza, 2017). É classificada como um inibidor seletivo da PDE5, que age especificamente no músculo liso dos vasos sanguíneos pulmonares, relaxando-os e aumentando o fluxo sanguíneo para os pulmões, por um aumento da monofosfato de guanosina cíclica, em pacientes com HAP, cuja estrutura química é demonstrada na Figura 1 (Ghofrani *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2021; Rhee *et al.*, 2022; William *et al.*, 2019; Anvisa, 2021).

Figura 1. Estrutura química do citrato de Sildenafil



O citrato de sildenafil tem um pKa básico de 6,5 e um pKa ácido de 9.2 (Shih *et al.*, 2023). De acordo com a literatura, é um fármaco fracamente básico, apresentando solubilidade máxima de aproximadamente 37,25 mg/mL a pH 1,2 e 37 °C, mas sua solubilidade diminui com o aumento do pH, sendo cerca de 18,53 mg/mL a pH 5,0 e apenas 0,22 mg/mL a pH 8,0 (Akula; Lakshmi, 2028; Shih *et al.*, 2023).

3.2.2 Características Farmacológicas

No Brasil, o citrato de sildenafil é comercializado na forma de comprimidos revestidos de liberação imediata, na concentração de 20 mg (medicamento de referência: Revatio), e nas concentrações de 25, 50 e 100 mg (medicamento de referência: Viagra), para tratamento da HAP e disfunção erétil respectivamente (Anvisa, 2020).

A posologia de citrato de sildenafil para o tratamento da hipertensão pulmonar varia de acordo com a resposta individual do paciente e a severidade da doença. A dose inicial usual é de 20 mg, administradas três vezes ao dia, podendo ser aumentada gradualmente para 40 mg três vezes ao dia ou 80 mg duas vezes ao dia, conforme a necessidade (Galiè *et al.* 2005), sendo a dose máxima recomendada de 100 mg, três vezes ao dia (EMA, 2003).

A sildenafil é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e é metabolizada pelas enzimas microsossomais hepáticas CYP3A4 e CYP2C9. A máxima concentração observada ocorre após 1 h da administração oral em voluntários

masculinos adultos e aumenta proporcionalmente à dose administrada (Karatzá; Bush; Magee, 2005).

Diversos estudos têm revelado que a sildenafil possui benefícios em diferentes condições, como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana (Fernandes; Lima; Souza, 2017). Seu uso foi ampliado nas últimas duas décadas, especialmente em cardiopatia congênita com hipertensão pulmonar no pré e pós-operatório, e tem sido considerada uma opção terapêutica para fibrose pulmonar e complicações da COVID-19 devido ao seu efeito vasodilatador (Doctor; Blake; Aggarwal, 2022; Ouranidis *et al.*, 2021).

Estudos de longo prazo em pacientes com HAP também têm indicado a segurança da sildenafil, com baixas taxas de eventos adversos graves e poucas interações medicamentosas relevantes (Galiè *et al.*, 2005). No entanto, é crucial ressaltar que seu uso não é recomendado para pacientes que fazem uso de nitratos, devido ao risco de hipotensão grave (Anvisa, 2021).

Resultados de estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo demonstraram melhorias significativas na capacidade de exercício, qualidade de vida e hemodinâmica pulmonar em pacientes com HAP idiopática e associada a doenças do tecido conjuntivo tratados com sildenafil (Galiè *et al.*, 2005). Além disso, estudos têm mostrado eficácia da sildenafil no tratamento da HAP associada a doenças pulmonares crônicas (Galiè *et al.*, 2005).

Outros estudos investigaram o uso combinado da sildenafil com outras terapias para HAP, como análogos de prostaciclina. Em um ensaio clínico randomizado e controlado com 267 pacientes com HAP, a combinação de sildenafil e iloprost resultou em melhorias significativas na capacidade de exercício e hemodinâmica pulmonar em comparação com o uso isolado de iloprost (Olschewski *et al.*, 2010). Do mesmo modo, estudos clínicos randomizados e controlados têm demonstrado a eficácia do citrato de sildenafil na redução da pressão arterial pulmonar, melhoria da capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com hipertensão pulmonar (Galiè *et al.*, 2005).

Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, denominado Estudo PAH-STAR, envolvendo 271 pacientes com hipertensão pulmonar (HP) idiopática ou associada à doença cardíaca congênita, tratados com sildenafil ou placebo por 12 semanas, revelou uma redução significativa da pressão arterial pulmonar média com

sildenafil em comparação com o placebo (diminuição de 2,7 mmHg vs. 0,8 mmHg, respectivamente) (Barst et al., 2006).

Outro estudo multicêntrico, randomizado e controlado, denominado Estudo BREATHE-5, com 1.155 pacientes com HP tromboembólica crônica tratados com sildenafil ou placebo por 16 semanas, também demonstrou uma redução significativa da PAPm com sildenafil em comparação com o placebo (diminuição de 2,4 mmHg vs. 0,9 mmHg, respectivamente) (Galiè, *et al.*, 2005).

Segundo Ouranidis *et al.* (2021), o citrato de sildenafil é classificado como um fármaco de classe II no BCS, com solubilidade baixa, permeabilidade alta e absorção limitada pela solubilidade. Essa classificação indica que a sildenafil possui alta permeabilidade intestinal, mas sua solubilidade aquosa pode ser limitada em certos valores específicos de pH, demonstrando que a solubilidade da sildenafil é altamente dependente do pH. De acordo com Arafat, Sarfraz e Aburuz (2021), a sildenafil é praticamente insolúvel em pH superior a 6 e essa baixa solubilidade em pH alto pode levar à precipitação do fármaco no trato gastrointestinal (TGI), impactando negativamente sua absorção e biodisponibilidade (Kim *et al.*, 2021).

A biodisponibilidade oral da sildenafil é de aproximadamente 40%, conforme descrito por Nichols, Muirhead e Harness (2002) e Jung *et al.* (2011). Diversos fatores podem influenciar essa biodisponibilidade, como a solubilidade do fármaco, a formulação farmacêutica utilizada e a presença de alimentos no TGI. Estudos, tanto *in vitro* utilizando modelos de membranas intestinais, quanto *in vivo* em animais, indicam que a absorção da sildenafil ocorre principalmente nas primeiras porções do intestino delgado, o duodeno e o jejuno (Zhang; Li, 2006).

Segundo Florence e Attwood, (2016), o citrato de sildenafil é uma substância hidrofílica, e sua absorção ocorre em condições de jejum, pois a coadministração com alimentos gordurosos, por exemplo, pode reduzir ainda mais a biodisponibilidade da sildenafil, como descrito pela EMEA (2003) e Jung *et al.* (2011). Portanto, compreender o local e os fatores que afetam a absorção intestinal da sildenafil é essencial para otimizar sua eficácia clínica e garantir uma resposta adequada quando utilizada para tratar condições médicas específicas.

Os efeitos adversos da sildenafil geralmente são leves e transitórios. Os mais comuns incluem cefaleia, rubor facial, dor epigástrica e congestão nasal. Em casos raros e mais graves, o sildenafil pode causar priapismo, perda súbita de visão ou audição e reações alérgicas graves. Do ponto de vista cardiovascular, a

sildenafil é considerada segura, não apresentando impactos negativos na função cardíaca nem agravando a condição de pacientes com insuficiência coronariana estável. Além disso, não provoca alterações significativas na pressão arterial sistólica e diastólica, nem na frequência cardíaca (EMA, 2003; Galiè *et al.*, 2005; Kanthapillai; Lasserson; Walters, 2004; Lima *et al.*, 2021).

3.3 FORMAS FARMACÊUTICAS

As formas farmacêuticas são apresentações dos medicamentos preparadas para facilitar sua administração e absorção no organismo, e desempenham um papel fundamental no processo terapêutico, pois garantem a dosagem correta e a liberação do princípio ativo de maneira controlada e eficaz. Uma formulação ideal deve reunir uma série de requisitos para atender às necessidades dos pacientes, cuidadores, fabricantes e provedores de saúde (Lopez *et al.*, 2015). Entre as diversas formas farmacêuticas, a via oral é a preferida para administração sistêmica e local de medicamentos (Lou *et al.*, 2023) e inclui comprimidos, cápsulas, xaropes e soluções, sendo a mais conveniente, de alta adesão do paciente, econômica e segura para tratar várias doenças. As formas farmacêuticas orais desempenham um papel crucial na administração de medicamentos, permitindo a entrega controlada de fármacos e melhorando a adesão ao tratamento (Kesharwani; Taurin; Greish, 2021).

3.3.1 Suspensão Extemporânea

A suspensão extemporânea é praticada globalmente por farmacêuticos para permitir a dispensação de doses personalizadas de produtos medicinais, e deve resultar em um produto que seja seguro e eficaz (Ramtoola *et al.*, 2023). Devido à falta de forma farmacêutica disponível comercialmente para crianças, é uma prática recorrente a elaboração de formulações personalizadas em farmácias de manipulação. A suspensão extemporânea de sildenafil é uma formulação líquida, e por isso, é uma opção para pacientes que têm dificuldade em engolir comprimidos ou que precisam de uma dosagem específica que não é encontrada nas apresentações comerciais de sildenafil.

A suspensão extemporânea de sildenafil é preparada misturando-se a sildenafil em pó com um líquido adequado, como água purificada ou um veículo farmacêutico, em um frasco de suspensão. O frasco é então agitado vigorosamente para garantir a homogeneização da mistura. A dosagem da suspensão é calculada com base no peso corporal do paciente e é administrada por via oral com uma seringa dosadora.

Vários estudos têm avaliado a eficácia e segurança da suspensão extemporânea de sildenafil para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Em um estudo com 14 pacientes com hipertensão arterial pulmonar, a suspensão extemporânea de sildenafil foi eficaz na redução da pressão arterial pulmonar e na melhoria da capacidade de exercício em comparação com o placebo (Kobayashi *et al.*, 2015). Já em outro estudo, com pacientes com hipertensão arterial pulmonar, a suspensão extemporânea de sildenafil foi eficaz na redução da pressão arterial pulmonar e na melhoria da capacidade de exercício em comparação com a administração oral convencional, enquanto que em outro, a sildenafil mostrou-se útil no controle da condição funcional de pacientes com HAP, com melhora significativa (Franchi *et al.*, 2010).

Provenza e colaboradores (2014) avaliaram a estabilidade de duas formulações de sildenafil para tratamento da hipertensão pulmonar persistente neonatal. As formulações testadas foram uma suspensão extemporânea (formulação I) e uma solução adequada para pacientes diabéticos (formulação II). A formulação I demonstrou-se estável do ponto de vista físico-químico, por 90 dias a 25°C, e a dosagem permaneceu dentro dos limites aceitáveis por 60 dias a 40°C. Por outro lado, a formulação II, permaneceu estável por 30 dias a 40°C, no entanto, quando armazenada a 4°C apresentou sedimentação no 15º dia, e dosagem abaixo de 90%, sugerindo uma diminuição da solubilidade a baixa temperatura. Ambas as formulações permaneceram microbiologicamente estáveis por 90 dias. Os achados permitem garantir a administração da dosagem correta de sildenafil quando presente em formulações líquidas de uso oral.

No caso da sildenafil, alguns excipientes têm sido amplamente estudados para formulações de suspensão extemporânea. Entre os excipientes utilizados, pode-se citar o propilenoglicol (PEG), que é um líquido incolor, inodoro e comumente utilizado em formulações de suspensão extemporânea de sildenafil, devido à sua solubilidade em água, viscosidade e capacidade de estabilizar o fármaco. Em um

estudo de formulação e avaliação de estabilidade de suspensão extemporânea de sildenafil, foi demonstrado que o PEG foi eficaz na manutenção da estabilidade da suspensão (Ma *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2018).

Outro excipiente utilizado é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), que é uma celulose modificada quimicamente e apresenta propriedades de solubilidade em água, e tem sido utilizada em formulações de suspensão extemporânea de sildenafil devido às suas propriedades de viscosidade e gelificação, que ajudam a manter a suspensão estável (Jung *et al.*, 2019).

Por fim, a goma xantana também tem sido estudada como um excipiente potencial em formulações de suspensão extemporânea de sildenafil. A goma xantana é um polissacarídeo natural com propriedades espessantes e de viscosidade, o que pode melhorar a estabilidade da suspensão. Um estudo de estabilidade da suspensão extemporânea de sildenafil, com a adição de goma xantana, demonstrou que a suspensão permaneceu estável por 12 meses (Zhang *et al.*, 2018).

3.3.2 Comprimidos Sublinguais

Outra estratégia para o desenvolvimento de sistemas de liberação de citrato de sildenafil é a utilização de comprimidos sublinguais. Essa formulação apresenta como vantagens a rápida absorção pela mucosa sublingual, permitindo uma ação mais rápida e efetiva do fármaco, além de evitar o metabolismo hepático de primeira passagem. No entanto, pode ser limitada pela variabilidade da absorção sublingual e pela instabilidade do fármaco em pH ácido, pois os autores verificaram que os comprimidos preparados a partir de soluções com pH ajustado para 3 resultaram em comprimidos severamente desnaturados/degradados quando comparados às formulações preparadas em pH 5 e 8, observaram que parâmetros de processo como ajuste de pH podem ter uma influência significativa no tempo de desintegração de comprimidos de desintegração oral à base de gelatina (Jones *et al.*, 2011).

Vários estudos têm avaliado a eficácia e segurança dos comprimidos sublinguais de sildenafil para o tratamento da HAP. Ghofrani *et al.* (2004), em um estudo com 16 pacientes com HAP, administraram comprimidos sublinguais de sildenafil e verificou melhora significativa na hemodinâmica pulmonar e na

capacidade de exercício em comparação com a administração oral convencional. Já Freitas Jr. *et al.* (2009) verificaram que o sildenafil é uma alternativa eficaz e segura no manejo agudo da hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca durante o teste de reatividade vascular pulmonar. Seus benefícios hemodinâmicos pulmonares foram obtidos sem repercussões sistêmicas significativas, como a hipotensão arterial.

Sheu e colaboradores (2016), formularam duas formas farmacêuticas de sildenafil para aplicação sublingual, 1) *spray* sublingual composto por sildenafil em dois sistemas de microemulsão (ácido oleico ou PEG); 2) comprimidos sublinguais preparados com vários granulados e adsorvidos em um adsorvente de silicato, aglutinantes ou desintegrantes. Os autores observaram que a absorção sublingual do *spray* de sildenafil preparado com PEG foi muito rápida. Na dose de 0,5 mg o início da ação foi em média 1,3 min e durou cerca de 1,5 h. Os estudos em coelhos também mostraram que, para comprimidos sublinguais formulados em PEG adsorvido em Florite[®] R na proporção de peso de 1:1 e depois misturado com Cycloel[®] e Ac-Di-Sol[®], a ação inicial média foi rápida de 1,9 min e durou cerca de 1 h com 0,5 mg. Esses achados sugerem a forma farmacêutica sublingual como alternativa para a administração oral convencional, devido início de ação rápido e à evasão do metabolismo hepático (Sheu *et al.*, 2016).

Dentre os principais excipientes utilizados nesse tipo de formulação, destacam-se a lactose, a hidroxipropilmetilcelulose, o ácido cítrico, o PEG e a croscarmelose sódica. A lactose é um dos excipientes mais utilizados na produção de comprimidos sublinguais devido à sua boa compressibilidade e estabilidade. Estudos têm demonstrado que a utilização da lactose em formulações sublinguais contendo citrato de sildenafil pode melhorar a dissolução e a biodisponibilidade do fármaco (Wang *et al.*, 2018).

Já a hidroxipropilmetilcelulose é um polímero hidrossolúvel amplamente utilizado em formulações farmacêuticas devido à sua alta capacidade de formar géis. A HPMC tem sido utilizada como agente aglutinante em comprimidos sublinguais de citrato de sildenafil, promovendo a rápida desintegração e dissolução do fármaco na cavidade oral, devido às propriedades de solubilidade em água (Ma *et al.*, 2019).

O ácido cítrico é um ácido orgânico utilizado como acidulante e agente tamponante em formulações farmacêuticas. Estudos têm demonstrado que a adição de ácido cítrico em comprimidos sublinguais de citrato de sildenafil pode melhorar a

solubilidade e a biodisponibilidade do fármaco, além de promover a desintegração e dissolução mais rápidas do comprimido na cavidade oral (Zhang *et al.*, 2018).

O PEG é um polímero hidrossolúvel amplamente utilizado em formulações farmacêuticas como agente solubilizante e emulsionante, e a sua utilização em comprimidos sublinguais de citrato de sildenafil pode melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade do fármaco, além de promover a desintegração e dissolução mais rápidas do comprimido na cavidade oral (Zhang *et al.*, 2018).

Já a croscarmelose sódica é um agente desintegrante amplamente utilizado em formulações farmacêuticas para promover a rápida desintegração e dissolução do fármaco e tem sido utilizada em comprimidos sublinguais de citrato de sildenafil para melhorar a dissolução e a biodisponibilidade do fármaco (Ma *et al.*, 2019).

3.3.3 Formulações Inaláveis

As formulações inaláveis de sildenafil de liberação controlada apresentam diversos benefícios para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, como uma biodisponibilidade pulmonar aumentada, maior eficácia e menor incidência de efeitos colaterais sistêmicos (Annigeri; Jadhav, 2014). Além disso, as micropartículas de sildenafil são biodegradáveis, minimizando a toxicidade em longo prazo (Annigeri; Jadhav, 2014).

O pó para inalação de sildenafil encapsulado em lipossomas apresenta como benefícios a proteção do fármaco contra a degradação enzimática e a melhora da biodisponibilidade pulmonar da sildenafil. Além disso, a liberação controlada da sildenafil a partir dos lipossomas permite maior eficácia do medicamento (Rashid *et al.*, 2017).

As partículas inaláveis de poli (ácido lático-co-glicólico) (PLGA) prolongam a ação do fármaco, produzem vasodilatação pulmonar específica e reduzem a exposição sistêmica do fármaco. Partículas porosas de PLGA de sildenafil foram produzidas por evaporação de emulsão dupla água-óleo-água com polietilenoimina (PEI) como um porosígeno. As partículas apresentaram propriedades de comportamento aerodinâmico favorável, sofreram absorção mais lenta pelos macrófagos, liberaram o fármaco por um período prolongado e prolongaram a meia-vida de eliminação do fármaco. Partículas de PLGA carregadas com sildenafil

reduziram a PAPm (pressão arterial pulmonar média) por 6 horas com efeitos mínimos no PAsm (pressão arterial sistêmica média) (Rashid *et al.*, 2017).

Já o encapsulamento do citrato de sildenafil em polímero hidrofóbico PLGA é limitado, devido à afinidade diferente em relação à água, entretanto, em um estudo realizou-se emulsão água/óleo/água submetida à técnica de evaporação de solvente, seguida por liofilização por nebulização (*spray freeze-drying*), sendo uma técnica de formulação mais conveniente, para encapsular eficientemente as substâncias hidrofílicas da droga em sistemas poliméricos imiscíveis. Níveis de PLGA, PEI e PVA (poli(álcool vinílico), em níveis selecionados de estudos preliminares foram investigados por um delineamento fatorial de triagem (*factorial screening design*) $2^1 \times 2^1 \times 3^1$. O desenho estatístico do experimento confirmou que o aumento da concentração de PEI, enquanto reduz a proporção de PLGA para 3:1 de citrato de sildenafil, mantendo a concentração de PVA em 1%, resulta na formulação desejada. As micropartículas porosas grandes carregadas com citrato de sildenafil exibiram aerossolização favorável, eficiência para deposição pulmonar profunda, ação local prolongada e ação sistêmica. Ainda, a administração mostrou resultados significativamente melhores de deposição pulmonar e farmacocinética, quando comparada com comprimidos comerciais de Viagra® na dose de 0,6mg/Kg. Assim, os autores concluíram que as micropartículas porosas grandes carregadas com citrato de sildenafil podem fornecer melhor eficácia terapêutica e redizer a frequência de administração (Shahin *et al.*, 2021).

Porém, as formulações de liberação controlada de sildenafil com nanotecnologia polimérica, oferecem o potencial de prolongar os efeitos do fármaco no trato respiratório, reduzindo assim o número de inalações diárias e proporcionando seletividade pulmonar superior. As formulações com partículas submicrômicas poliméricas de PLGA e poli(vinil sulfonato-co-álcool vinílico)-enxerto-poli(lactídeo-co-glicólido) (P(VS-VA)-g-PLGA) carregadas com sildenafil, resultaram em um perfil farmacocinético estendido sem apresentar toxicidade aguda (Beck-Broichsitter *et al.*, 2016).

Micropartículas de hidrogel inaláveis foram testadas como transportador de citrato de sildenafil, produzidas através de processo de nebulização e secagem por *spray dried*. Os polímeros utilizados foram carboximetilcelulose de sódio, alginato de sódio e hialuronato de sódio. Os perfis de liberação *in vitro* demonstraram uma liberação sustentada de citrato de sildenafil por mais de 24 h. O estudo

farmacocinético realizado em ratos demonstrou resultados promissores em termos de deposição pulmonar e prolongou a meia vida do fármaco, quando comparado com comprimidos comerciais (Shahin *et al.*, 2019).

Entre os excipientes mais utilizados em formulações inaláveis de sildenafil, estão os lipídios, como o dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) e o colesterol, que promovem a formação de lipossomas estáveis e melhoram a absorção do fármaco pelos pulmões. Além dos lipídios, os surfactantes também são importantes componentes em formulações inaláveis de sildenafil. O polissorbato 80 (Tween[®] 80) é frequentemente utilizado para estabilizar a nanoemulsão do fármaco, além de aumentar a solubilidade e a permeabilidade pulmonar. O polietilenoglicol também é um surfactante comumente utilizado, uma vez que apresenta baixa toxicidade e melhora a estabilidade da formulação, além de aumentar a absorção do fármaco pelos pulmões (Yan *et al.*, 2018).

Outro excipiente comumente utilizado em formulações inaláveis é a leucina, que pode ser utilizado como agente de fluxo (deslizante), facilitando a liberação do fármaco da formulação. Além disso, a leucina pode melhorar a solubilidade do fármaco em meio aquoso e aumentar a eficiência de deposição do aerossol no pulmão (Son *et al.*, 2019). A hidroxipropilmetilcelulose é outro excipiente utilizado em formulações inaláveis, principalmente como agente espessante para melhorar a viscosidade da formulação e garantir uma liberação controlada do fármaco. A HPMC também pode ser utilizada como estabilizante em formulações de aerossol, aumentando a uniformidade do tamanho das partículas e reduzindo a aglomeração (Patel *et al.*, 2018).

O hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- β -CD) é um agente solubilizante que aumenta a solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade (Singh *et al.*, 2015) e pode proteger o fármaco da degradação enzimática, aumentando sua meia-vida no pulmão e, com isso, prolongando sua ação terapêutica (Alves *et al.*, 2019). Por outro lado, a trealose é um excipiente utilizado como estabilizante em formulações inaláveis de sildenafil, pois protege o fármaco contra danos causados por processos de desidratação durante a produção e armazenamento da formulação, além de melhorar a estabilidade das nanopartículas durante o processo de liofilização (Li *et al.*, 2020).

A poli(lactato-co-glicolato)) é um polímero biodegradável frequentemente utilizado em formulações inaláveis devido à sua segurança e capacidade de permitir

a liberação sustentada de medicamentos. Em um estudo, em que a sildenafil foi encapsulada em nanopartículas de PLGA e administrada por inalação a ratos com hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina, os resultados mostraram uma redução significativa na pressão arterial pulmonar dos ratos, bem como uma diminuição na hipertrofia do ventrículo direito. Além disso, a administração por inalação de PLGA-sildenafil também mostrou melhorias na estrutura e função dos pulmões dos ratos (Yan *et al.*, 2018).

Por fim, outro excipiente importante em formulações inaláveis de sildenafil é o ácido cítrico, que atua como um agente acidificante e tamponante, contribuindo para a estabilidade da formulação e melhorando sua absorção pelos pulmões (Ouranidis *et al.*, 2021).

3.3.4 Nanoemulsões

As nanoemulsões consistem em partículas muito pequenas (menores que 100 nanômetros) que permitem uma melhor absorção e uma liberação controlada do fármaco. Essa formulação é uma opção para pacientes que têm dificuldade em engolir comprimidos, permitindo uma administração mais conveniente do medicamento. No entanto, elas podem apresentar problemas de homogeneidade da suspensão e estabilidade do fármaco na suspensão (Preeti *et al.*, 2023).

As nanoemulsões de citrato de sildenafil também estão sendo estudadas como uma alternativa para o tratamento da HAP, pois apresentam vantagens como a alta solubilidade do fármaco, o tamanho reduzido das partículas e a possibilidade de uma liberação controlada do fármaco, além de terem capacidade de melhorar a biodisponibilidade pulmonar do fármaco, reduzindo a dose necessária (Mishra; Tiwari; Supuran, 2020).

As nanoemulsões óleo/água obtidas contendo 3,3% p/p de sildenafil e 2-pirrolidona/isobutanol como solvente, com tamanho de gota inferior a 300 nm, apresentaram potencial para aumentar a liberação do fármaco e provavelmente auxiliar na absorção. A segurança da 2-pirrolidona/isobutanol em formulações orais foi avaliada em camundongos e nenhuma letalidade foi obtida nos grupos placebo com DL50 de 490 mg/kg, sugerindo-o como excipiente para humanos. Além disso, as formulações líquidas de sildenafil apresentaram um bom perfil farmacocinético em estudos *in silico* de modelagem e simulação farmacocinética de base fisiológica,

sendo que o tamanho da gota reduzido pode influenciar na biodisponibilidade e aumentar a absorção intestinal (Abrahim-Vieira *et al.*, 2020).

Um dos principais excipientes utilizados em nanoemulsões de sildenafil é o óleo de soja, que é um lipídio comumente utilizado nessas formulações devido à sua biocompatibilidade e estabilidade emulsificante. Hosny *et al.* (2020) utilizaram óleo de soja como parte da fase oleosa da nanoemulsão de sildenafil e verificaram que a formulação apresentou melhorias significativas na biodisponibilidade do fármaco. Outro excipiente comumente utilizado em nanoemulsões de sildenafil é o polissorbato 80, que é um surfactante não-iônico amplamente utilizado para estabilizar emulsões. Em um estudo realizado por Zhao *et al.* (2019), utilizando uma nanoemulsão de sildenafil contendo polissorbato 80, a formulação apresentou maior solubilidade do fármaco, bem como maior eficácia terapêutica em comparação com a formulação em suspensão.

O álcool etílico também tem sido utilizado como excipiente em nanoemulsões de sildenafil, e é frequentemente utilizado em formulações de nanoemulsão devido à sua capacidade de solubilizar tanto compostos hidrofílicos quanto lipofílicos. Em um estudo realizado por Palhares *et al.* (2018) utilizando uma nanoemulsão contendo álcool etílico como parte da fase aquosa, verificou-se uma redução significativa da pressão arterial pulmonar em ratos com HAP.

3.3.5 Sistemas Transdérmicos

As formas farmacêuticas orais, como comprimidos, cápsulas, mastigáveis, suspensões e líquidos, são as mais comuns (Ouranidis *et al.*, 2021). Entretanto, sistemas de liberação transdérmicos de citrato de sildenafil estão sendo desenvolvidos para evitar os efeitos colaterais gastrointestinais associados ao uso oral do fármaco. Essa formulação apresenta como vantagens a administração não invasiva e a possibilidade de uma liberação controlada e constante do fármaco, evitando picos de concentração no plasma sanguíneo. No entanto, ela pode ser limitada pela baixa permeabilidade cutânea do fármaco (Kakkar *et al.*, 2017).

Além disso, o uso de sistemas transdérmicos pode melhorar a adesão ao tratamento, pois os pacientes podem aplicar o adesivo uma vez ao dia, em vez de tomar várias doses ao longo do dia. O sistema de liberação transdérmico de citrato

de sildenafil é projetado para permitir a administração do fármaco através da pele para a circulação sistêmica. O adesivo transdérmico contém uma matriz que incorpora o fármaco e um agente permeabilizante que ajuda a aumentar a absorção do fármaco através da pele. Um estudo em ratos mostrou que a administração transdérmica de citrato de sildenafil resultou em uma redução significativa da pressão arterial pulmonar e em uma melhora na função cardíaca (Yang *et al.*, 2019).

Outro exemplo é o estudo de Sallam *et al.* (2019), que avaliou a eficácia e a segurança de um sistema transdérmico de sildenafil em pacientes com HAP. Os resultados mostraram que o sistema transdérmico foi eficaz para reduzir a pressão arterial pulmonar e melhorar a capacidade de exercício dos pacientes. Além disso, um estudo em humanos mostrou que o adesivo transdérmico contendo citrato de sildenafil melhorou significativamente a capacidade de exercício e a qualidade de vida em pacientes com HAP, em comparação com o placebo (Kim *et al.*, 2018).

Outra abordagem para o desenvolvimento de sistemas de liberação transdérmicos de citrato de sildenafil é a utilização de microagulhas para ajudar na absorção do fármaco através da pele. Essas microagulhas são projetadas para penetrar na pele superficialmente, permitindo que o fármaco seja administrado na camada mais externa da pele, conhecida como epiderme. Um estudo em ratos mostrou que a administração de citrato de sildenafil por meio de microagulhas transdérmicas resultou em uma redução significativa da pressão arterial pulmonar (Jung *et al.*, 2019). Em outro estudo realizado por Song *et al.* (2016), os pesquisadores desenvolveram um sistema transdérmico de liberação controlada de sildenafil para o tratamento da HAP em ratos, e os resultados mostraram que o sistema transdérmico foi eficaz em reduzir a pressão arterial pulmonar e melhorar a função cardíaca dos animais.

Existem diversos excipientes utilizados em sistemas de liberação transdérmica para o fármaco citrato de sildenafil, cada um com suas características e propriedades específicas. O álcool polivinílico (PVA) é um polímero frequentemente utilizado em formulações transdérmicas como agente espessante, estabilizante e emulsificante. Em um estudo de Hong *et al.* (2019), a utilização do PVA em nanopartículas de sildenafil melhorou significativamente a permeabilidade cutânea do fármaco.

O ácido oleico (ácido graxo) é frequentemente utilizado em formulações transdérmicas como agente emulsificante e solubilizante, ajudando a aumentar a

solubilidade do fármaco e melhorando a permeabilidade cutânea. Em um estudo de Jung *et al.* (2019), a utilização de etossomas contendo ácido oleico aumentou significativamente a permeação transdérmica da sildenafil.

O PEG é um composto frequentemente utilizado em formulações transdérmicas como agente umectante, ajudando a manter a umidade da pele e melhorando a permeabilidade cutânea. Yang *et al.* (2019) utilizaram uma matriz adesiva contendo PEG e verificaram o aumento da eficácia da sildenafil em um modelo animal de hipertensão pulmonar.

A goma xantana é um polissacarídeo frequentemente utilizado em formulações transdérmicas como agente espessante, estabilizante e emulsificante. A utilização da goma xantana em nanopartículas de sildenafil aumentou significativamente a permeabilidade cutânea do fármaco (Kim *et al.*, 2021).

3.3.6 Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Modificada

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) de liberação prolongada caracterizam-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado, e podem ser desenvolvidas como sistemas monolíticos ou multiparticulados, empregando-se tecnologias como matrizes poliméricas, sistemas reservatórios ou bombas osmóticas (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

As FFSO de liberação modificada têm como objetivo controlar a liberação do fármaco, retardando ou prolongando sua dissolução. Os objetivos dessas fórmulas podem incluir tornar o fármaco gastroresistente, prolongar seus efeitos farmacológicos, liberar o fármaco em um local específico do TGI ou após um tempo determinado (cronoterapia) (Lin; Lin; Li, 2004).

Os termos liberação prolongada, lenta ou sustentada são utilizados para descrever as formas farmacêuticas desenvolvidas para liberar o fármaco de maneira gradual, mantendo a concentração plasmática dentro dos níveis terapêuticos por um período mais longo (Charman; Charman, 2002). Essas formas farmacêuticas exigem administrações menos frequentes em comparação com as convencionais, o que contribui para melhorar a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, ajudam a

reduzir as variações na concentração sanguínea do fármaco, evitando a ocorrência de níveis subterapêuticos ou tóxicos (Vernon; Wegner, 2004).

Diversas tecnologias podem ser utilizadas para promover a liberação gradual de um fármaco em uma FFSO, e a possibilidade de aplicá-las tanto em sistemas monolíticos quanto multiparticulados amplia a versatilidade desses sistemas. A escolha do método mais apropriado depende de fatores como custo, perfil de liberação desejado, propriedades do fármaco, entre outros (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

Quanto ao tipo de forma farmacêutica, as FFSO podem ser classificadas em sistemas monolíticos ou multiparticulados. Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (como um comprimido ou cápsula), e a dose não é dividida. Já as formas farmacêuticas multiparticuladas contêm o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, pellets (aglomerados de partículas sólidas de formato esférico) ou minicomprimidos (comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm). Essas subunidades são então veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos, sendo que, no caso dos comprimidos, as subunidades são misturadas com excipientes e submetidas à compressão (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007). Após a administração, essas subunidades se desintegram rapidamente, liberando o fármaco no TGI (Collet; Moreton, 2005).

3.3.6.1 Pellets

A via oral de administração é amplamente aceita e desejada devido à sua versatilidade, conveniência e, mais importante, adesão do paciente. Sistemas multiparticulados, como grânulos e pellets, são mais vantajosos quando comparados a formas de dosagem de unidade única, pois são capazes de distribuir o medicamento de forma mais uniforme no trato gastrointestinal (Handattu *et al.*, 2021). Os pellets foram produzidos pela primeira vez na década de 50, devido à influência de formulações de liberação sustentada, pois os métodos e equipamentos empregados para formulá-los eram mais baratos, rápidos e eficientes. Quando administrados por via oral, são capazes de se dispersar livremente no trato gastrointestinal, resultando na absorção máxima de medicamentos, irritação mínima

da mucosa por medicamentos irritantes e diminuição da variabilidade de resposta entre os pacientes (Rashmitha; Somashekhar; Mani, 2018).

Os pellets são particularmente adequados para fármacos sensíveis ao pH (Chen; Wu; Chen, 2011; Singh; Kim, 2000; Swarbrick; Boylan 2007), para aqueles com baixa solubilidade (Lewis, 1990; Martins; Alves; Ferreira, 2009; Reinhold; Schwarz; Schmidt, 2008) e também para fármacos que podem causar efeitos gástricos adversos (Chen; Wu; Chen, 2011; Singh; Kim, 2000; Nair; Kumar; Nair, 2010). Essas características tornam os pellets de liberação controlada uma opção terapêutica atraente para o tratamento de diversas condições médicas.

A formulação de citrato de sildenafil em pellets de liberação controlada oferece uma abordagem promissora para o tratamento da disfunção erétil e da hipertensão arterial pulmonar. Esses pellets são projetados para liberar o medicamento de forma gradual e controlada no organismo, o que pode resultar em melhor eficácia terapêutica e menor incidência de efeitos colaterais. Estudos têm demonstrado que a liberação controlada do citrato de sildenafil pode otimizar a resposta erétil, permitindo uma atividade sexual mais satisfatória e prolongada, o que pode ter impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes (Lowe, 2019).

Além disso, a formulação de citrato de sildenafil em pellets de liberação controlada oferece a conveniência de uma dosagem única de longa duração, eliminando a necessidade de tomar múltiplos comprimidos ao longo do dia. Isso não apenas simplifica o regime de tratamento, mas também melhora a adesão do paciente, pois reduz a probabilidade de esquecimentos ou doses duplicadas. A administração simplificada e conveniente do medicamento pode contribuir para uma melhor adesão ao tratamento, aumentando, assim, a eficácia terapêutica e os resultados clínicos positivos (Smith *et al.*, 2020).

Outro benefício importante da formulação de citrato de sildenafil em pellets de liberação controlada é a minimização dos efeitos adversos associados ao medicamento. A liberação gradual do fármaco no organismo pode ajudar a reduzir a incidência de efeitos colaterais, como dores de cabeça, distúrbios gastrointestinais e rubor facial, que são comuns com a forma convencional de dosagem. Isso torna a terapia mais tolerável para os pacientes, aumentando a probabilidade de continuação do tratamento e melhorando, assim, os resultados clínicos a longo prazo (Jones; Brown, 2018).

A formulação de citrato de sildenafil em pellets de liberação controlada também apresenta benefícios adicionais para a saúde cardiovascular dos pacientes. Estudos sugerem que a sildenafil pode ter efeitos vasodilatadores não apenas nos corpos cavernosos do pênis, mas também em outras áreas do corpo, incluindo o sistema cardiovascular e pulmonar. Ao proporcionar uma liberação prolongada do medicamento, os pellets de liberação controlada podem ajudar a manter níveis consistentes de sildenafil no sangue, potencialmente promovendo a saúde vascular de forma sustentada. Isso pode ser especialmente benéfico para pacientes com disfunção erétil devido a condições subjacentes, como diabetes ou doença arterial coronariana (Gupta *et al.*, 2021).

Além disso, a formulação de citrato de sildenafil em pellets de liberação controlada pode ser uma opção terapêutica atrativa para pacientes idosos ou com condições médicas que dificultam a deglutição de comprimidos convencionais. Os pellets são geralmente pequenos e fáceis de engolir, o que pode tornar a administração do medicamento mais confortável e segura para esse grupo de pacientes. Essa acessibilidade melhorada pode aumentar a inclusão de pacientes idosos no tratamento da disfunção erétil e da hipertensão arterial, permitindo que eles desfrutem dos benefícios do medicamento sem os desafios associados à administração de comprimidos convencionais (Chowdhury; Patel, 2019).

Por fim, a formulação de citrato de sildenafil em pellets de liberação controlada pode oferecer uma opção terapêutica mais econômica para os pacientes. Embora possa haver um custo inicial mais elevado associado à produção desses pellets em comparação com os comprimidos convencionais, a eficácia prolongada e a redução potencial de efeitos colaterais podem resultar em economias duradouras. Além disso, a melhor adesão ao tratamento devido à conveniência e tolerabilidade aprimoradas pode reduzir os custos relacionados a complicações de saúde adicionais. Assim, a formulação de liberação controlada de sildenafil pode representar um investimento valioso na saúde e no bem-estar dos pacientes (Roberts; Khan, 2020).

Os pellets são caracterizados como pequenas partículas sólidas, geralmente esféricas, com diâmetros variando entre 0,1 e 3 mm, e oferecem várias vantagens quando encapsulados. Os pellets de liberação controlada oferecem uma série de vantagens significativas na administração de fármacos. Primeiramente, fornecem proteção ao fármaco contra a degradação no ambiente gástrico, quando o fármaco é

susceptível à degradação neste meio, aumentando assim sua biodisponibilidade (Martins; Alves; Ferreira, 2009). Além disso, permitem uma liberação controlada e gradual do princípio ativo ao longo do tempo, como destacado por Reinhold, Schwarz e Schmidt (2008) e Nair, Kumar e Nair (2010). Essa liberação gradual não apenas otimiza a eficácia terapêutica, mas também melhora a tolerabilidade gástrica, reduzindo os efeitos colaterais gastrointestinais, como demonstrado por Singh e Kim (2000) e Chen, Wu e Chen (2011). Além disso, os pellets são altamente versáteis e podem ser utilizados para uma ampla variedade de fármacos.

Os pellets de liberação controlada podem ser compostos por uma variedade de insumos que desempenham papéis diferentes na formulação, contribuindo para sua eficácia e propriedades de liberação. Podem ser compostos por polímeros biodegradáveis, tais como PLGA, poli(caprolactona) (PCL) e PEG. Esses polímeros oferecem a capacidade de controlar a taxa de liberação do fármaco ao longo do tempo, garantindo uma liberação gradual e prolongada no organismo (Li *et al.*, 2020).

Também podem conter agentes plastificantes, como o trietilcitrate (TEC) e o dibutilftalato (DBP), que podem ser adicionados à matriz dos pellets para melhorar a flexibilidade e a maleabilidade dos polímeros, facilitando o processo de extrusão e esferonização, e resultando em pellets com uma morfologia mais uniforme e uma distribuição mais homogênea do fármaco (Kumar *et al.*, 2019).

Já os excipientes de liberação modificada, como a HPMC e a etilcelulose, podem ser incorporados à matriz dos pellets para modular a taxa de liberação do fármaco. Esses excipientes formam uma barreira semipermeável ao redor dos pellets, controlando a difusão do fármaco para o meio circundante e prolongando, assim, a duração da liberação (Patel *et al.*, 2018).

A hidroxipropilmetilcelulose, também conhecida como hipromelose, é um excipiente farmacêutico tradicional amplamente explorado em sistemas de matriz de fármacos de liberação oral, e a escolha de vários graus de viscosidade e pesos moleculares disponíveis de diferentes fabricantes fornece uma grande variabilidade em suas propriedades físico-químicas, sendo uma base para sua ampla aplicação bem-sucedida em pesquisa, desenvolvimento e fabricação farmacêutica, além de possuir propriedades desejáveis para formular dispersões sólidas amorfas, aumentando a biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis (Mašková *et al.*, 2020).

Os agentes de nucleação, como carbonato de cálcio e talco, são frequentemente adicionados à formulação dos pellets para promover a nucleação e o crescimento uniforme das partículas durante o processo de esferonização, podendo resultar em pellets com morfologia mais esférica e área de superfície mais uniforme, melhorando, conseqüentemente, a consistência da liberação do fármaco (Sirisha *et al.*, 2014).

A sacarose pode ser utilizada como parte da matriz dos pellets para fornecer uma estrutura sólida e uniforme, além de poder participar na formação da esfera de açúcar, que é posteriormente revestida com a mistura de citrato de sildenafil. Esse processo pode ajudar a garantir a uniformidade do tamanho dos pellets e facilitar a liberação controlada do medicamento (Mazzocato *et al.*, 2018). Já a celulose, seja em forma de celulose microcristalina ou outros derivados, pode ser adicionada à formulação dos pellets para melhorar a coesão e a resistência deles, pois pode ajudar a manter a integridade dos pellets durante o processamento e o armazenamento, garantindo desta forma uma liberação controlada consistente do citrato de sildenafil ao longo do tempo (Nokhodchi *et al.*, 2014).

Finalmente, o ácido tartárico pode ser utilizado como agente de nucleação durante o processo de esferonização, pois a sua adição promove a formação de pellets com uma estrutura cristalina mais uniforme e superfície mais lisa, podendo melhorar a eficiência da liberação do fármaco e garantindo a distribuição homogênea do citrato de sildenafil dentro dos pellets (Bhatia *et al.*, 2019).

Além de todos os excipientes já mencionados, nas diferentes formas farmacêuticas abordadas, há uma ampla gama de outros que podem ser empregados nas formulações farmacêuticas, dependendo das necessidades específicas de cada tipo de medicamento. A escolha desses excipientes deve ser cuidadosamente ponderada, levando em conta fatores como a compatibilidade com o fármaco, para evitar interações que possam comprometer a eficácia ou gerar subprodutos indesejados. A estabilidade da formulação também é um aspecto fundamental, pois excipientes inadequados podem afetar a durabilidade e a integridade do produto ao longo do tempo. Além disso, é crucial garantir que os excipientes sejam seguros para o uso humano, não causando reações adversas ou irritações. Portanto, a seleção apropriada dos excipientes contribui para o desenvolvimento de formas farmacêuticas eficazes, seguras e estáveis, essenciais para a terapia eficaz do paciente.

Sendo assim, a escolha pelos pellets é de suma importância, pois são utilizados em formulações farmacêuticas por várias razões importantes. Eles ajudam a controlar a liberação do medicamento no organismo, permitindo uma liberação mais gradual e eficiente, o que pode melhorar a eficácia do tratamento e reduzir efeitos colaterais. Além disso, podem proteger o princípio ativo de fatores ambientais, como luz e umidade, garantindo maior estabilidade do produto. Também facilitam a administração de doses precisas e podem melhorar o sabor e a aceitação do medicamento, especialmente em formulações líquidas ou para crianças.

3.4 SISTEMA TAMPÃO

A formulação de medicamentos é projetada para eliminar instabilidades químicas, aumentar a estabilidade conformacional e coloidal das proteínas e otimizar a estabilidade interfacial (Lebar *et al.*, 2024). Tampões são amplamente utilizados em formas farmacêuticas sólidas para auxiliar no controle do pH ao redor das partículas do medicamento, especialmente em casos em que a absorção do fármaco em soluções não tamponadas é limitada pela velocidade de dissolução, visando diminuir a irritação estomacal causada por medicamentos ácidos (Reddy *et al.*, 2015).

Sistemas tamponantes em pellets são sistemas de liberação controlada que utilizam pellets como matriz para encapsular o princípio ativo e o sistema tampão (Zhang; Zhang, 2018). Segundo o *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe; Sheskey; Owen, 2012), o sistema tampão em pellets é utilizado para manter a estabilidade e uma dissolução adequada do fármaco, pois ele controla o pH do microambiente, podendo prevenir a degradação do fármaco, controlando sua dissolução e otimizando sua permeabilidade.

Vários estudos sugerem a incorporação de modificadores de pH em formulações, tais como ácido adípico, ácido fumárico, ácido succínico e ácido tartárico, para diminuir o pH do microambiente, podendo aumentar a solubilidade e biodisponibilidade de fármacos pH dependentes (Pareek; Omay; Koli, 2019), como é o caso do citrato de sildenafil.

A escolha do sistema tampão depende do pH ideal para a dissolução do fármaco, suas propriedades físico-químicas, características do sistema de liberação

e da segurança do excipiente. Os principais sistemas tamponantes estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Sistemas tamponantes.

Sistema Tampão	Faixa de pH	Vantagens	Desvantagens	Exemplos de Uso
Fosfato de Sódio	6,8 - 8,0	Boa capacidade de tamponamento na faixa de pH fisiológico, adequado para a dissolução de fármacos ácidos, biocompatível e seguro para uso oral.	Pode não ser adequado para fármacos básicos ou instáveis em pH alcalino.	Dissolução de fármacos ácidos, formulações orais, soluções oftálmicas.
Citrato de Sódio	3,0 - 6,2	Boa capacidade de tamponamento em pH ácido, adequado para a dissolução de fármacos básicos, solúvel em água e fácil de processar.	Pode não ser adequado para fármacos ácidos ou instáveis em pH ácido.	Dissolução de fármacos básicos, formulações tópicas, soluções de limpeza.
Bicarbonato de Sódio	7,2 - 8,4	Alta capacidade de tamponamento na faixa de pH alcalino, adequado para a dissolução de fármacos pouco solúveis em água, barato e fácil de obter.	Pode não ser adequado para fármacos ácidos ou instáveis em pH alcalino, pode ter sabor desagradável.	Dissolução de fármacos pouco solúveis em água, antiácidos, formulações efervescentes.
Ácido Adípico	4,43	Boa capacidade de tamponamento na faixa de pH ácido, adequado para a dissolução de fármacos básicos, biocompatível e seguro para uso oral, solúvel em água e fácil de processar.	Pode não ser adequado para fármacos ácidos ou instáveis em pH ácido.	Dissolução de fármacos básicos, formulações orais, comprimidos efervescentes.
Ácido Fumárico	3,03 - 4,49	Ampla capacidade de tamponamento em pH ácido e levemente alcalino, adequado para a dissolução de fármacos com diferentes pKa, solúvel em água e fácil de processar, pode ter propriedades antioxidantes e antimicrobianas.	Pode ser irritante para a pele e mucosas.	Dissolução de fármacos com diferentes pKa, formulações tópicas, produtos de higiene pessoal.
Ácido Succínico	4,21	Boa capacidade de tamponamento na faixa de pH ácido, adequado para a dissolução de fármacos básicos, biocompatível e seguro para uso oral, solúvel em água e fácil de processar, pode ter propriedades quelantes e aumentar a permeabilidade do fármaco.	Pode não ser adequado para fármacos ácidos ou instáveis em pH ácido.	Dissolução de fármacos básicos, formulações orais, sistemas de entrega de fármacos.
Ácido Tartárico	2,87 - 3,74	Boa capacidade de tamponamento na faixa de pH ácido, adequado para a dissolução de fármacos básicos, solúvel em água e fácil de processar, pode ser usado como agente quelante e antioxidante.	Pode ser irritante para a pele e mucosas.	Dissolução de fármacos básicos, formulações tópicas, produtos alimentícios.

Fonte: Rowe; Sheskey; Owen (2012).

Por outro lado, a solubilização de medicamentos é um passo essencial para que, quando administrados por via oral, sejam absorvidos sistemicamente. As dispersões sólidas amorfas são amplamente aceitas, pois melhoram a solubilidade e a biodisponibilidade de drogas pouco solúveis em água (Bhujbal *et al.*, 2021).

O principal desafio no desenvolvimento de formas de dosagem de liberação controlada por difusão para fármacos fracamente básicos é a grande variabilidade na solubilidade desses fármacos, que varia conforme o pH do meio de dissolução. Logo, foram desenvolvidas estratégias para ajustar o pH a fim de criar produtos com solubilidade pH-dependente (Pareek; Omray; Koli, 2019).

Como um número muito grande de ingredientes farmacêuticos ativos tem baixa solubilidade em meios aquosos ou em meios de dissolução com pH característico do trato gastrointestinal, é muito importante obter formas pseudopolimórficas com propriedades físicas melhoradas. Uma das técnicas empregadas é o uso de esferas de ácido tartárico revestidas e seladas, que servem como modificadores iniciais de pH para a administração prolongada desses medicamentos, e têm se mostrado uma técnica viável para esse propósito (Pareek; Omray; Koli, 2019).

O ácido L-tartárico ($C_4H_6O_6$) é um ácido orgânico amplamente utilizado nas indústrias alimentícia, farmacêutica, têxtil, dentre outras, além de ser obtido em larga escala, de baixo custo e não tóxico (Zhang *et al.*, 2018). Ademais, é fonte significativa de antioxidantes, que contribuem para a proteção do corpo ao aumentar a imunidade e auxiliar na digestão, melhorando a absorção intestinal. Com alta solubilidade em meios aquosos, pode ser utilizado como co-formador para a obtenção de formas pseudopolimórficas dos ingredientes farmacêuticos ativos. Nas aplicações farmacêuticas, ele é utilizado para produzir sais efervescentes que ajudam a realçar o sabor dos medicamentos orais e suas propriedades versáteis incluem funções como antioxidante, acidificante, intensificador de sabor, estabilizador e agente sequestrante, o que torna seu uso bastante amplo (Macasoi *et al.*, 2024).

Vários estudos têm abordado a utilização de ácido tartárico em dispersões sólidas. Pareek, Omray e Koli (2019) testaram o ácido tartárico em *pellets*, e verificaram que, apesar de sua menor força ácida e maior solubilidade aquosa, funcionou como um modificador de pH para liberar o fármaco fracamente básico e permaneceu no pellet por toda a duração da dissolução do fármaco. Concluíram

ainda que os pellets revestidos fornecem um microambiente ácido, facilitando assim a liberação prolongada do fármaco em pH mais alto do trato gastrointestinal. Já Maghsoodi, Asghari e Nokhodchi (2023) verificaram que a formulação de um fármaco fracamente básico com um acidificante apropriado, como o ácido tartárico, é uma técnica promissora para melhorar o desempenho de dissolução dos fármacos com menor dependência do pH do estômago.

3.5 DISPERSÃO SÓLIDA

A administração oral de medicamentos é a forma mais comum e preferida devido à sua simplicidade e conveniência, resultando em maior adesão à terapia medicamentosa. Após a ingestão, o medicamento precisa se dissolver nos fluidos gástricos ou intestinais para ser absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI) e entrar na corrente sanguínea. A baixa biodisponibilidade de um medicamento pode ser causada por sua reduzida absorção no TGI, a que é influenciada pela solubilidade aquosa do fármaco e pela permeabilidade das membranas intestinais (Malkawi *et al.*, 2022). Diversas técnicas têm sido investigadas para melhorar a dissolução de fármacos com baixa solubilidade em água, e a dispersão sólida (DS) uma das mais promissoras, destacando-se por sua eficácia em aumentar a taxa de dissolução e a biodisponibilidade desses medicamentos.

A dispersão sólida tem sido um tema de interesse crescente nos últimos anos, devido ao seu potencial na melhoria da biodisponibilidade oral, especialmente para medicamentos pouco solúveis em água, nos quais a dissolução costuma ser a etapa limitante da absorção. Compreender o estado físico da droga e dos polímeros nesses sistemas é fundamental, pois isso influencia tanto a estabilidade quanto a solubilidade do fármaco (Meng; Gala; Chauhan, 2015). Essa estratégia aumenta a área de superfície disponível para dissolução, facilitando a absorção pelo organismo. Além disso, a dispersão sólida pode reduzir a taxa de degradação do fármaco e melhorar sua estabilidade, contribuindo para uma liberação mais eficiente e controlada. Por esses motivos, é considerada uma técnica promissora e amplamente estudada na pesquisa farmacêutica, visando otimizar a eficácia terapêutica dos medicamentos.

A DS consiste na dispersão do fármaco em um carreador inerte sólido e tem sido especialmente útil para fármacos das classes II e IV do sistema de classificação biofarmacêutica (BCS), que apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade. A escolha do carreador é crucial, pois impacta diretamente na eficácia e estabilidade da formulação, sendo essa uma área de intenso estudo e desenvolvimento (Aldawsari *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2018).

Assim, a DS consolidou-se como uma tecnologia eficaz para a solubilização de fármacos com baixa solubilidade aquosa. Essencialmente, um sistema composto por dois componentes — o fármaco e o polímero — cuja interação é um fator determinante no design e desempenho da DS (Huang; Dai, 2014). Essa tecnologia é amplamente reconhecida por sua alta eficácia em melhorar as propriedades de dissolução de fármacos pouco solúveis em água e, ao longo dos últimos anos, muitos avanços foram feitos na compreensão dos sistemas de dispersão sólida. No entanto, sua aplicação comercial ainda é limitada (Malkawi *et al.*, 2022).

As dispersões sólidas são classificadas em quatro gerações com base na natureza de seus carreadores. As dispersões sólidas de primeira geração utilizam carreadores cristalinos (*e. g.* ureia e açúcares), enquanto as dispersões sólidas de segunda geração utilizam carreadores amorfos (polímeros sintéticos ou naturais), e as dispersões sólidas de terceira geração incorporam carreadores amorfos e surfactantes para maior liberação do fármaco (*e. g.* inulina, Gelucire®, poloxâmeros) (Tekade; Yadav, 2020). Por sua vez, a dispersão sólida de quarta geração, também chamada de dispersão sólida de liberação controlada (CRSD), é uma formulação que incorpora fármacos poucos solúveis em água, e com meia-vida biológica curta, em um carreador. O principal objetivo dessa tecnologia é aumentar a solubilidade do fármaco e proporcionar uma liberação prolongada e controlada ao longo do tempo, e os carreadores utilizados podem ser de dois tipos: solúveis em água ou insolúveis em água (*e. g.* etilcelulose, Eudragit® RS, Eudragit® RL e HPC), contribuindo para o controle da liberação do fármaco, e consequentemente, para a melhoria da sua biodisponibilidade (Vo; Park; Lee, 2013; Tekade; Yadav, 2020).

Existem diversas técnicas para preparar dispersões sólidas, como evaporação de solvente, coprecipitação, extrusão por fusão, liofilização e secagem por pulverização. Essas abordagens têm mostrado ser eficazes na melhora da dissolução de substâncias pouco solúveis, com destaque para os carreadores

hidrossolúveis, que têm sido cada vez mais adotados para aumentar a taxa de dissolução de fármacos (Recharla *et al.*, 2017).

As dispersões sólidas amorfas têm se mostrado particularmente eficazes na melhoria da solubilidade, já que compostos amorfos geralmente apresentam maiores taxas de dissolução em comparação com suas formas cristalinas. Contudo, a rápida dissolução pode causar supersaturação e precipitação, levando à recristalização do fármaco. Para contornar esse desafio, diversos polímeros têm sido utilizados com o intuito de reduzir a tendência à cristalização, melhorar a solubilidade e aumentar a estabilidade física do sistema amorfo (Lee *et al.*, 2014; Recharla *et al.*, 2017). Essas estratégias representam avanços promissores para ampliar a eficácia e a viabilidade comercial das dispersões sólidas no desenvolvimento farmacêutico.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Tartaric acid pellets as a core for controlled-release of sildenafil citrate: development via solid dispersion and factorial design

Amanda Moscibroski da Silva Bedin^{a,b,*}, Jéssika Adriane Janning^b, Volnei José Tondo^b, Vanderson Galan^b, Fábio Pinheiro de Souza^b, Amabili Leal Pieracio^b, Giulia Sayuri Fukase dos Santos^b, Márcia Nunes da Silva^b, Isabela Angeli de Lima^a, Élcio José Bunhak^a

^a Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences of the State University of Western Paraná, Cascavel, Paraná, Brazil

^b Prati Donaduzzi & Cia Ltda, Toledo, Paraná, Brazil

* Corresponding Author: amanda_moscibroski@hotmail.com

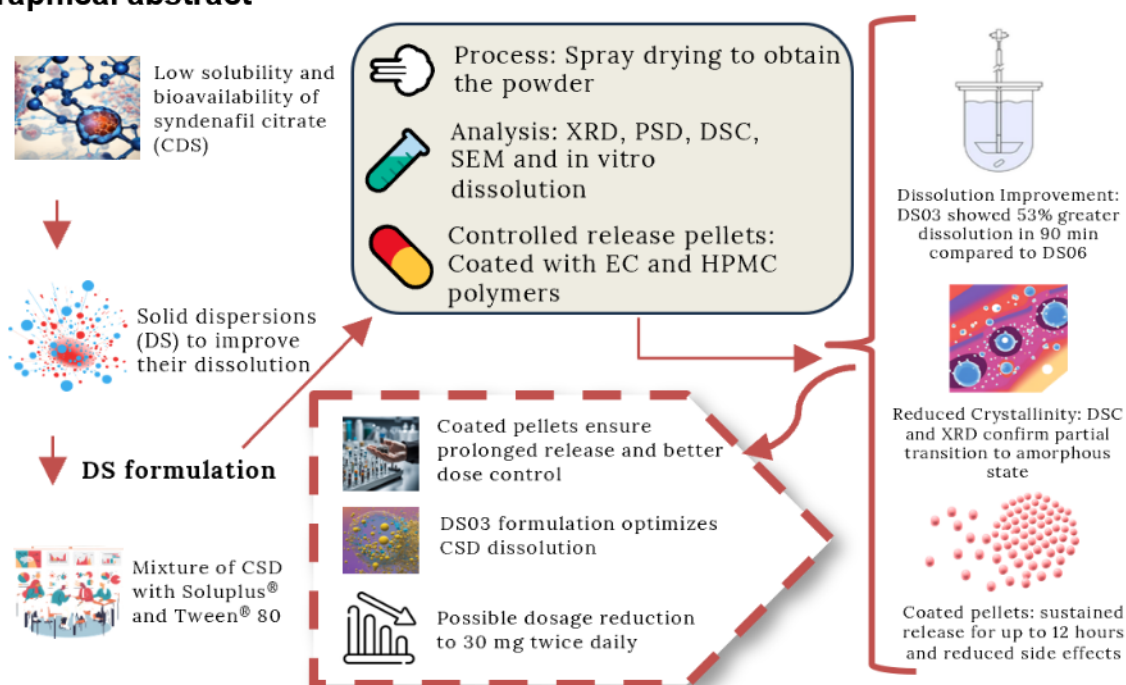
Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disorder characterized by elevated pulmonary arterial pressure, resulting in vascular remodeling and eventual right heart failure. Sildenafil citrate (SC), a selective phosphodiesterase-5 inhibitor, is commonly used in PAH management; however, its clinical utility is limited by poor aqueous solubility and low oral bioavailability (38 - 42%). **Objective:** This study aimed to develop a controlled-release formulation of sildenafil citrate using tartaric acid pellets as the core, combined with a solid dispersion system incorporating Soluplus[®] and Tween[®] 80 to enhance solubility and sustain drug release. **Method:** A spray-drying technique was employed to prepare the solid dispersion, and a factorial design was used to optimize the formulation parameters. The optimized dispersion was layered onto and subsequently coated with 7% ethylcellulose and hypromellose (80:20) to achieve sustained drug release. **Results:** The optimized formulation (DS03), comprising a 1:1 ratio of Soluplus[®] to SC with 10% Tween[®] 80, increased SC solubility by 50% in FaSSIF (pH 6.5), from 0.04 to 0.06 mg/mL. Incorporation into coated tartaric acid pellets further enhanced solubility to 0.51 mg/mL, a 1175% improvement over pure SC. The formulation

provided sustained drug release for up to 12 hours, with a mean dissolution time (MDT) of 190 minutes, compared to less than 20 minutes for the immediate-release reference (Revatio®). **Conclusion:** This novel controlled-release system significantly improves SC solubility and enables prolonged drug release, which may reduce dosing frequency, enhance patient adherence, minimizing adverse effects. Further studies on stability and pharmacokinetic are warranted to support clinical application.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, Oral bioavailability, Solid dispersion, Tartaric acid pellets, Controlled release.

Graphical abstract



4.1 Introduction

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and progressive condition characterized by increased pulmonary artery pressure and vascular resistance [1, 2]. Its prevalence ranges from 15 to 50 cases per million individuals in Europe and the U.S., with a higher incidence observed in women [3, 4]. PAH may lead to serious complications, including right ventricular failure, lung transplantation, and death [1, 5]. Current therapeutic approaches include pharmacological, surgical, and supportive

strategies, such as prostacyclins, phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i), endothelin receptor antagonists, and soluble guanylate cyclase stimulators [6].

Sildenafil citrate (SC), a selective PDE5 inhibitor, promotes pulmonary vasodilation by relaxing smooth muscle in the vessel walls and improving blood flow [7]. However, its effectiveness is limited by poor solubility at physiological pH and low oral bioavailability (38-42%), requiring frequent dosing and administration under fasting conditions.[8]. Strategies to improve SC's performance have focused on solid dispersions (SD) systems, which enhance the dissolution of poorly water-soluble drugs [8, 9, 10].

Solid dispersions involve dispersing the active pharmaceutical ingredient within an inert polymeric matrix and are especially effective for class II and IV drugs [11]. Polymers like Soluplus[®] improve dissolution [12], while surfactants such as Tween[®] 80 enhance solubility and membrane permeability, improving systemic absorption and minimizing side effects [13, 14].

This study aimed to develop a sildenafil citrate solid dispersion using Soluplus[®] to enhance dissolution and bioavailability. The effects of Tween[®] 80 and high-shear dispersion (Ultra-Turrax) were evaluated in FaSSIF (pH 6.5), a mean that simulates intestinal fluid. The optimized formulation was incorporated into prolonged-release pellets with a tartaric acid core to address pH-dependent solubility.

The main innovation of this work lies in a dual approach that combines pH-modulation using tartaric acid with a sildenafil solid dispersion coating along with a polymeric outer layer that enables extended drug release. This strategy addresses the drug's low intestinal solubility and reduces the need for frequent dosing.

4.2 Materials and Methods

4.2.1 Materials

Soluplus[®] was generously provided by BASF (Germany), and tartaric acid pellets (TAP[®] 700) were obtained from SPI Pharma (Germany). All other raw materials, including sildenafil citrate (SC, Aurobindo Pharma), Tween[®] 80 (polysorbate 80, Oxiteno, São Paulo, Brazil), 96% ethyl alcohol (EMFAL, Minas Gerais, Brazil), Pharmacoat[®] 606 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japan), Ethocel[™]

Standard 20 Premium (IFF, USA), and hard gelatin capsules (Capsugel, South Carolina, USA), as well as all reagents and analytical-grade materials, were kindly provided by Prati-Donaduzzi (Paraná, Brazil). Scanning electron microscopy (SEM) analysis were performed at Universidade Federal do Paraná (Paraná, Brazil).

4.2.2 Experimental Design and Process Yield

Developing a new pharmaceutical formulation requires systematic planning to evaluate how independent variables affect product quality. Experimental design plays a key role in identifying optimal variable combinations to maximize drug efficacy and safety [15].

This study employed 2^3 full factorial design using Design-Expert software (Version 13, Stat-Ease, USA) to optimize the solid dispersion (SD) formulation [16, 17, 18]. The Factorial design was used to assess the influence of formulation and process variables on key response outcomes. This method enables the identification of critical factors and interactions, allowing for the selection of the most suitable formulation for the application in the pellet coating process. Additionally, the model supported risk assessment by detecting interactions among independent variables that significantly affect the responses [19]. Full factorial design estimates both main effects and interactions but requires a larger sample size as the number of variables increases, posing a key challenge in experimental design [16].

Based on prior knowledge and literature, the independent variables selected were: Soluplus[®] concentration (A) as a carrier polymer, Tween[®] 80 concentration (B) as a surfactant, and Ultra-Turrax processing time (C) to promote homogeneity and reduce particle size in case of incomplete solubilization [21, 22, 23, 24, 25, 26]. These factors impact SDs' critical quality attributes. Table 1 presents the levels (-1, 0, +1) assigned to each variable.

Table 1. Values of the independent variables (A, B, and C).

Factors: Independent variables	Levels		
	-1	0	+1
A: Proportion of Soluplus [®] : SC (%)	50:50	70:30	90:10
B: Tween [®] 80 (mg)	0	5	10
C: Ultra-turrax (min)	0	5	10

The effects of independent variables on formulation and production were evaluated through multiple response variables, including particle size distribution (PSD), differential scanning calorimetry (DSC), X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM) and in vitro dissolution analysis.

4.2.3 Handling of SC Solid Dispersions (SDs)

Solid dispersions were prepared at Prati-Donaduzzi using a spray-drying method adapted from previous studies [8, 27]. SDs were formulated using sildenafil citrate and Soluplus[®] (SOL) at weight ratios of 30:70, 50:50, and 90:10. Tween[®] 80 was incorporated at concentrations of 0%, 5%, and 10% (relative to the total SC:SOL weight). The components were dissolved or dispersed in 96% ethyl alcohol to yield a final solids content of 7.5% w/v.

Initially, Soluplus[®] and Tween[®] 80 were dissolved in ethanol under constant agitation at 300 RPM (IKA[®] RW 28 basic). Once complete solubilization was achieved, SC was added and stirred at the same speed. The resulting dispersions were subjected to high-shear homogenization using an IKA[®] T25 Ultra-Turrax (Guangzhou, China) for 0, 5, or 10 minutes. Subsequently, the solid dispersions were processed via spray drying using an MSD 1.0 spray dryer (Labmaq, Brazil) under continuous agitation.

The spray-drying parameters were as follows: inlet temperature 70 °C, exhaust 58–60 °C, feed rate 0.8 mL/min, air inlet 100%, atomization 0.4 mL/min, batch size 240 mL. The resulting powders were sieved (850 µm, 20 mesh, Bronzinox), encapsulated in size 1 hard gelatin capsules, and weighed (OHAUS Adventurer). Both encapsulated and non-encapsulated samples were stored in glass vials for subsequent analysis. SD yield was calculated.

4.2.4 Handling of SC Pellets

Pellet coating was performed at Prati-Donaduzzi laboratory. Tartaric acid pellets were coated with two layers. Tartaric acid was selected as the core material due to its ability to create a localized acidic microenvironment, which enhances the solubility and release of weakly basic drugs. Unlike inert excipients, tartaric acid maintains drug solubility throughout the release process, especially in pH-dependent systems. Several studies have demonstrated that organic acids such as tartaric acid can improve the release profile of poorly soluble and pH-dependent drugs [28, 29].

The first coating layer applied to the pellets consisted of the DS03 formulation, corresponding to 30 mg of SD (as detailed in Table 2). Subsequently, pellets received a 7% EC/HPMC (80:20) coating using a 90:10 hydroalcoholic solution (ethanol:purified water).

The hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) was dissolved in purified water under mechanical stirring at 800 RPM (IKA® RW 28 basic). Ethanol was then added to solubilize ethylcellulose (EC) forming a uniform coating solution (90:10 (v/v) alcohol:water ratio), which was sprayed onto the pellets to form a polymeric membrane intended to modulate drug release.

The coating process was performed using a fluidized bed system (Oystar Hüttlin Unilab) with a batch size of approximately 2 kg. Parameters for the first coating layer were as follows: product temperature 36–38 °C, exhaust temperature 40–42 °C, spray nozzle diameter 1.0 mm, atomization pressure 1.00 bar, microclimate pressure 0.27–0.43 bar, air flow 150–185 m³/h, hose internal diameter 3.2 mm, and application rate 10–14%.

For the second coating layer: product temperature 36–38 °C, exhaust temperature 40–42 °C, spray nozzle diameter 0.8 mm, atomization pressure 1.00–1.15 bar, microclimate pressure 0.35–0.57 bar, air flow 160–380 m³/h, hose internal diameter 1.6 mm, and application rate 5–7%.

Following each coating step, the pellets were dried for 5 minutes under the same parameters, with minimized atomization and no spraying. Yields were calculated. The final coated pellets were manually encapsulated in elongated size 0 gelatin capsules, weighed (OHAUS Adventurer), and stored in glass vials for subsequent analysis.

4.2.5 Particle Size Distribution Analysis

PSD was assessed using a Mastersizer 3000 (Malvern) in both dry and wet dispersion modes. The dry method was applied to SD samples SD001, SD03, SD04, SD05, SD07, SD08, SD09, SD10, SD11, and pellets, using a 30% feed rate, 2 bar air pressure, and an obscuration range of 1–6%. The wet method was applied to SD001 and SD006, using paraffin as a dispersant, at a stirring speed of 1750 RPM and an obscuration range of 5–20%.

4.2.6 Differential Scanning Calorimetry

The thermal behavior of the raw materials, SC's SDs, and SC-coated pellets was evaluated using a DSC (Mettler Toledo Star DSC 1). About 5 mg of each SD sample was placed directly into an aluminum pan, sealed with a perforated lid. The samples were heated from 30°C to 350°C at a rate of 10°C/min under a nitrogen flow of 50 mL/min. An empty aluminum pan served as reference.

4.2.7 X-Ray Diffraction

The ground SD samples were analyzed using a Miniflex 600 diffractometer (Rigaku Corporation), operated with the Miniflex Guidance software licensed by Rigaku. The analysis parameters were as follows: 2θ range from 2° to 50°, step size of 0.020°, time per step of 40 seconds, SD 1/16° slits, scanning speed of 2.5°/min, 15-mm mask, AS 6.4 mm, Cu K α 1 tube, D/Tex Ultra detector, and a zero-background sample holder (Si).

4.2.8 Scanning Electron Microscopy

The samples were mounted on aluminum stubs and then underwent a metallization process using a Denton Vacuum Desk V Standard Metallizer. During metallization, the samples were coated with a thin gold layer under vacuum. The microstructural analysis was performed using a VEGA 3 TESCAN scanning electron

microscope operating at 10 kV. Several micrographs were captured at different magnifications (50, 500, 1000, and 3000x).

4.2.9 In Vitro Dissolution Analysis of the SDs

Unlike the official USP [30] and British Pharmacopoeia [31] methods, which use 0.01 N hydrochloric acid and infrared spectrophotometry, the dissolution study of capsules containing SDs and SC was conducted using a method developed by the authors. A USP Apparatus II (paddle) was operated at 100 rpm in 1000 mL of simulated FaSSIF (pH 6.5), with the temperature maintained at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Samples were collected at times intervals ranging from 5 to 90 minutes, filtered through a 0.45 μm PVDF membrane. Quantification was performed using a validated HPLC method.

4.2.10 In Vitro Dissolution Study: controlled-release sildenafil citrate pellets (CR-SC pellets vs. Revatio® (USP Apparatus II))

Dissolution testing was conducted using a modified version of a previously described methodology. Sample collection was performed at intervals from 5 to 720 minutes (CR-SC pellets) and 2 to 90 minutes (Revatio®). All samples were filtered through a 0.45 μm PVDF membrane. The analysis was conducted in two different media: simulated FaSSIF at pH 6.5 vs 0.1 M hydrochloric acid. Quantification was carried out via HPLC.

4.2.11 In Vitro Dissolution Study: CR-SC pellets vs. Revatio® (USP Apparatus IV)

Dissolution was performed using Apparatus 4 (flow-through cell) with a powders and granulates cell. The flow rate was set at 4 mL/min. The dissolution media used were simulated gastric fluid without enzymes, pH 1.2 (5–30 min), and FaSSIF at pH 6.5 (31–720 min), filtered through a 0.45 μm PVDF membrane. Quantification was performed using an HPLC method.

4.2.12 Solubility Study and Sink Conditions

Saturated solutions of sildenafil citrate, the solid dispersion formulation (DS03), and the CR-SC pellets were prepared in 10 mL of FaSSIF medium (pH 6.5). The suspensions were agitated in a shaker at 150 rpm for 24 hours at 37 °C to reach equilibrium. The samples were then centrifuged at 5000 rpm for 5 minutes and filtered through a 0.45 µm PVDF membrane filter.

The resulting filtrates were transferred to vials and quantified using an HPLC method. Based on the measured solubility values, the dose/solubility ratio and the minimum medium volume required to achieve sink conditions (defined as three times the volume needed to dissolve the drug dose) were calculated for each formulation.

4.2.13 High-performance Liquid Chromatography

The in vitro dissolution analysis was quantified using HPLC on a Waters ACQUITY H-Class UPLC system, equipped with a UV/Vis detector set at 230 nm. The chromatographic separation was achieved using an Akzo Nobel Kromasil C18 stationary phase (150 × 4.6 mm, 5.0 µm) at room temperature. The mobile phase consisted of a phosphate buffer at pH 5.6 (55%) and acetonitrile (45%) delivered at a flow rate of 1.0 mL/min. The total chromatographic run time was 15 minutes, with a retention time of approximately 4 minutes and, the injection volume was 10 µL.

4.2.14 In Vitro Release Kinetics

To evaluate the controlled-release behavior, parameters such as mean dissolution time (MDT), T10% and T80% were calculated. These metrics describe both the rate and extent of drug release, providing insights into the sustained-release properties of the formulation [32, 33].

4.2.15 Statistical Analyses

Formulation optimization and data analysis were performed using Design-Expert[®] software (version 13, Stat-Ease, USA). The analysis of variance (ANOVA)

test was used to determine the significance of independent variables and their interactions. The F-test compared dissolution profiles, with statistical significance was set at $p < 0.05$. All results were reported with corresponding confidence intervals to support the validity of the findings.

4.3 Results

4.3.1 Experimental Design and Process Yield

A 2^3 fractional design was employed to examine the effects of three independent variables: on the process and formulation: concentrations of Soluplus[®] (A), concentrations of Tween[®] 80 (B), and Ultra-Turrax processing time (C). A total of 11 experiments were conducted, including triplicates at the central point to ensure data reliability and model accuracy as presented in Table 2. All formulations were produced using spray drying technology.

Table 2. Experimental design of the solid dispersion formulations and the corresponding SD yield for each formulation.

	Formulation and process independent variables			Response variable
	A: Proportion of Soluplus [®] / SC (%)	B: % Tween [®] 80 in the formulation	C: Ultra-turrax time (min)	Yield (%)
SD01	50/50	0	0	51.8
SD02	90/10	0	0	58.4
SD03	50/50	10	0	89.7
SD04	90/10	10	0	90.3
SD05	50/50	0	10	85.7
SD06	90/10	0	10	55.1
SD07	50/50	10	10	88.7
SD08	90/10	10	10	90.2
SD09	70/30	5	5	82.4
SD10	70/30	5	5	90.7
SD11	70/30	5	5	89.1

4.3.2 Solid Dispersion Selection Based on Dissolution (Quick Screening)

An in vitro dissolution study was conducted using a USP Type II apparatus to evaluate the cumulative percentage release of sildenafil citrate from the prepared solid dispersions (SD01 to SD11) in simulated fasted-state intestinal fluid (FaSSIF, pH 6.5). As illustrated in Figure 1, formulation SD03 exhibited the most enhanced dissolution performance, releasing a significantly greater percentage of SC compared to the other solid dispersions and the pure drug.

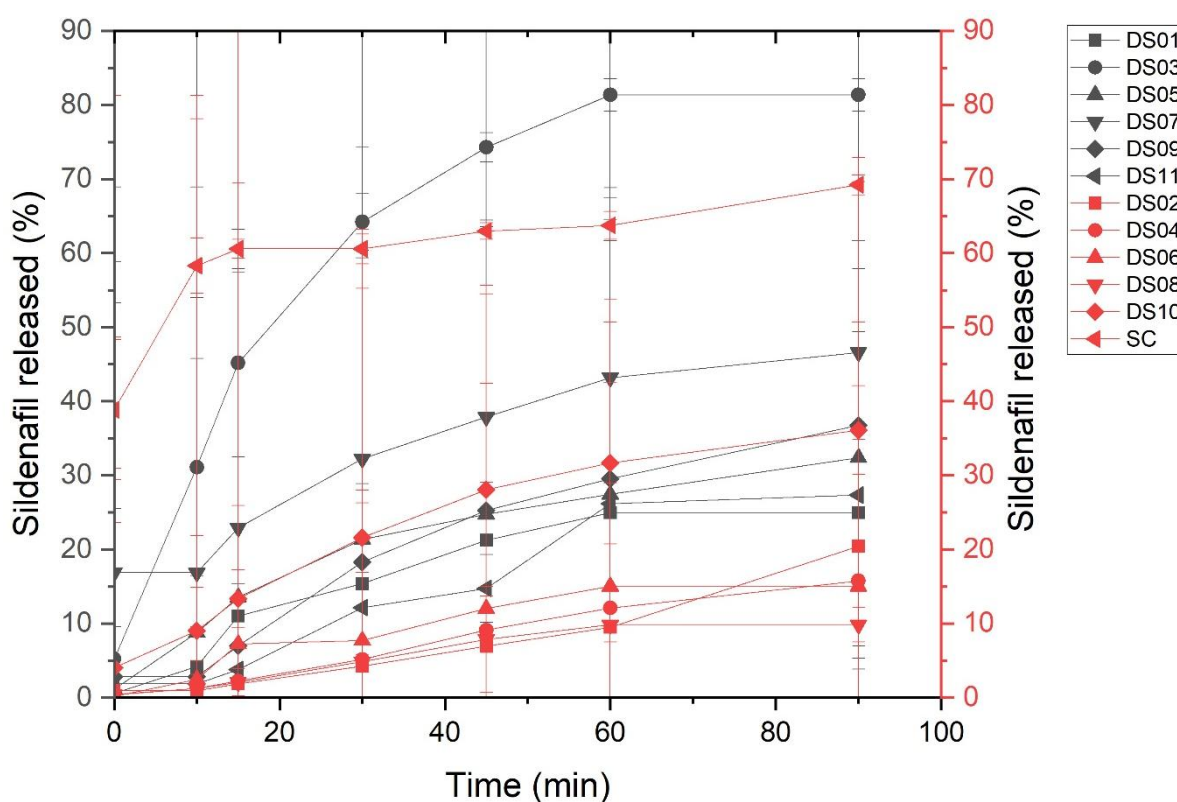


Figure 1. In vitro dissolution profile (APII) of the pure SC and SDs, considering the effect of independent variables. The study was conducted in triplicate (n=3) using a FaSSIF medium at 6.5 pH.

Based on the dissolution results, SD03 was selected for further development in the pellet coating process. This selection was primarily guided by its superior dissolution profile, which aligns with the key formulation goal of enhancing SC solubility under intestinal conditions. The inert tartaric acid pellets were coated in two sequential steps. The core, containing tartaric acid, was designed to acidify the microenvironment, thereby promoting sildenafil citrate dissolution. The first layer

applied was the SD03 solid dispersion, delivering the equivalent of 30 mg of SD per unit. This was followed by an outer coating layer composed of 7% ethylcellulose/hydroxypropyl methylcellulose (EC/HPMC, 80:20), applied using a hydroalcoholic solvent system consisting of 90:10 (v/v) ethanol (96%): purified water. The final coating process achieved a yield of 97.6%. The detailed composition of the coating formulation is provided in Table 3.

Table 3. Composition of the CR-SC pellets. Values are expressed in mg per capsule and % (w/w).

Component	Function	Amount (mg/capsule)	% (w/w)
Sildenafil citrate	Active pharmaceutical ingredient (API)	42.144	8.105
Tartaric acid pellets	Acidifying core	394.958	75.953
Soluplus[®]	Solid dispersion carrier	42.144	8.105
Tween[®] 80	Surfactant	4.214	0.810
EC/HPMC (80:20)	Modified-release coating polymers	36.540	7.027
Total		520.000	100.000

4.3.3 Particle Size Distribution Analysis

Figure 2 presents the particle size distribution of the SD formulations, demonstrating a uniform size profile across the samples. Figure 3 illustrates the size distribution of the tartaric acid pellets before and after the coating process (CR-SC pellets), highlighting the changes in particle size resulting from the application of the coating layers.

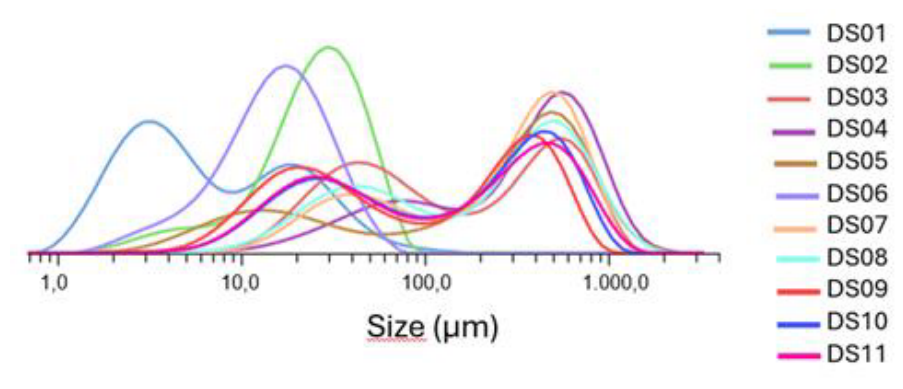


Figure 2. Particle size distribution of SD's formulations (n=3).

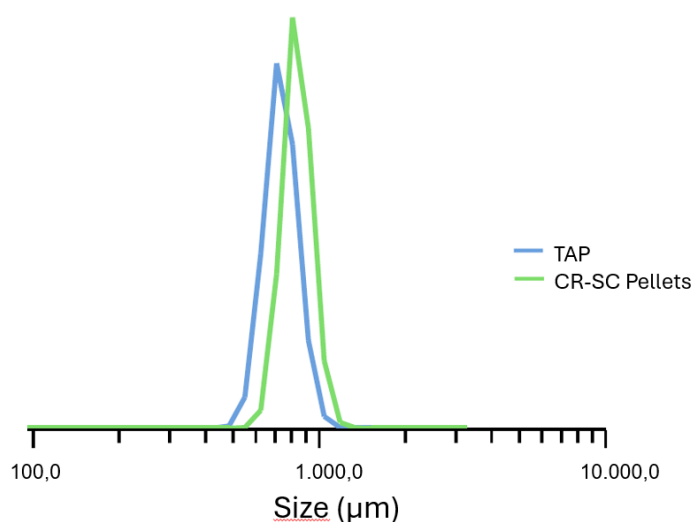


Figure 3. Particle size distribution of tartaric acid pellets and CR-SC pellets (n=3).

4.3.4 Differential Scanning Calorimetry

Differential scanning calorimetry analyses were performed to investigate the thermal behavior of the pure components, solid dispersions, and CR-SC pellets. Pure sildenafil citrate exhibited a sharp endothermic peak associated with its melting and subsequent decomposition. In contrast, the SD formulations displayed varying degrees of crystallinity. Specifically, SD02, SD04, SD06, and SD08 exhibited almost complete amorphization, whereas SD09 to SD11 retained a notable crystalline fraction. SD01, SD03, SD05, and SD07 showed partial crystallinity, as indicated by their respective thermograms presented in Figure 4.

The final formulation (CR-SC pellets) showed the absence of the characteristic endothermic peak of sildenafil citrate, suggesting possible molecular interactions

between SC and the formulation components, particularly TAP[®] 700. As anticipated due to their amorphous nature, no significant thermal events were observed for the polymers ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, as illustrated in Figure 5.

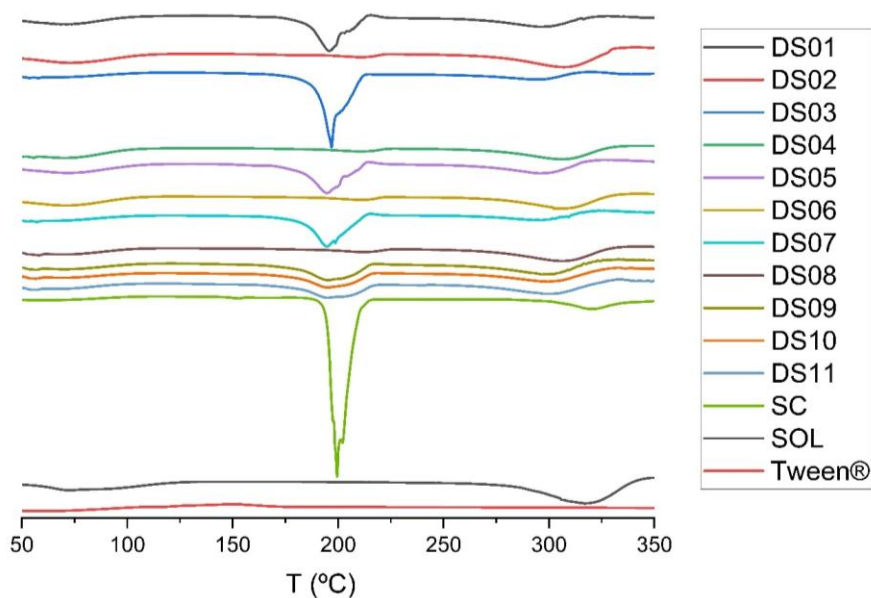


Figure 4. DSC curve of SC, SD's, SOL, and Tween[®] 80.

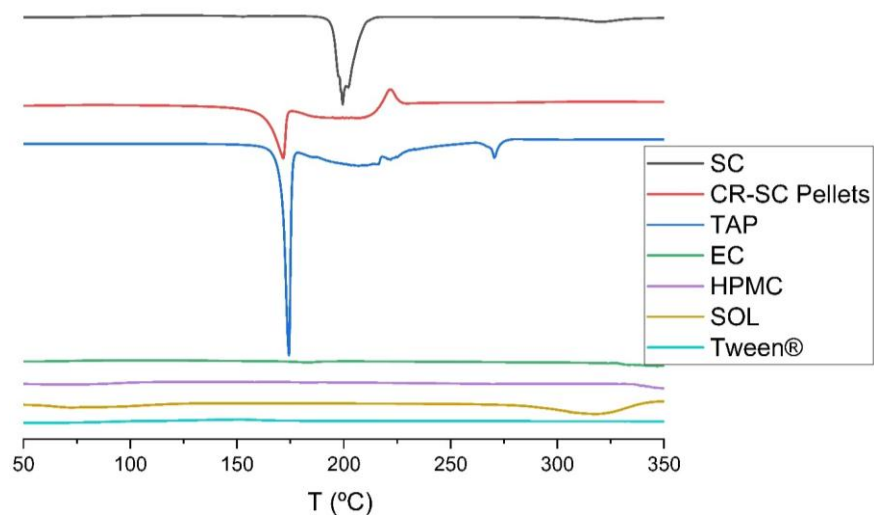


Figure 5. DSC curve of the isolated inputs (EC, HPMC, TAP[®] 700, SC, SOL, and Tween[®] 80) and CR-SC pellets.

4.3.5 X-ray Diffraction

X-ray diffraction analysis was conducted on all spray-dried samples, as well as on the isolated raw materials, SC and Soluplus[®], to evaluate their crystallinity. As shown in Figure 6, the diffractogram of pure SC exhibited distinct and intense peaks at 2θ values of 7.5° , 8.2° , 10.4° , 14.1° , 14.5° , and 19.9° , confirming its crystalline nature. In contrast, SOL showed a completely diffuse pattern with no defined peaks, consistent with its amorphous structure. Among the solid dispersions, formulations SD01, SD03, SD05, SD07, SD09, SD10, and SD11 retained diffraction peaks similar to those of SC, indicating the presence of residual crystallinity. Conversely, SD02, SD04, SD06, and SD08 exhibited a pronounced reduction in peak intensity, suggesting substantial amorphization of the drug within the matrix.

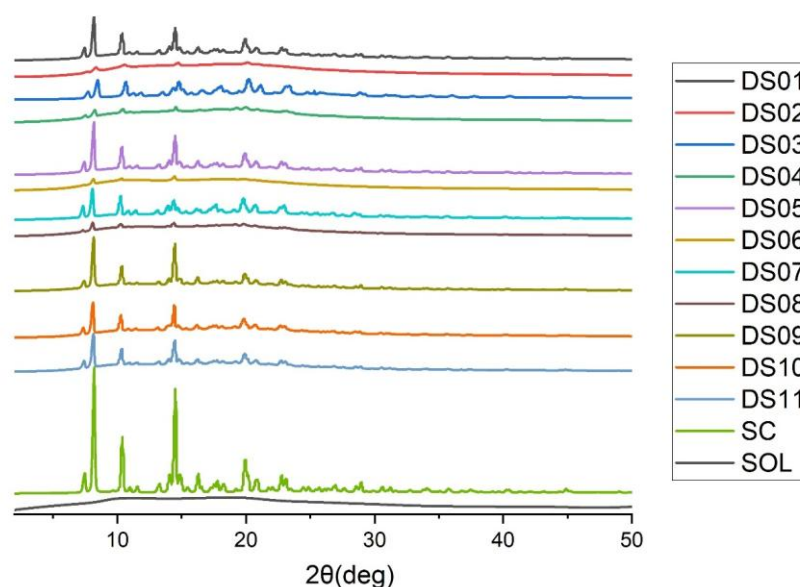


Figure 6. X-ray diffractogram of SD's, SC, and SOL formulations.

Figure 7 presents the X-ray diffractograms of the CR-SC pellets alongside those of the individual raw materials. The persistence of the characteristic diffraction peaks confirms the presence of SC in its crystalline form within the final formulation. Additionally, distinct peaks observed at 2θ values of 20.9° , 25.2° , and 29.9° , attributed to TAP[®] 700, further indicate its crystalline contribution. In contrast, the absence of sharp peaks for ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose aligns with their amorphous nature, consistent with findings from the DSC analysis.

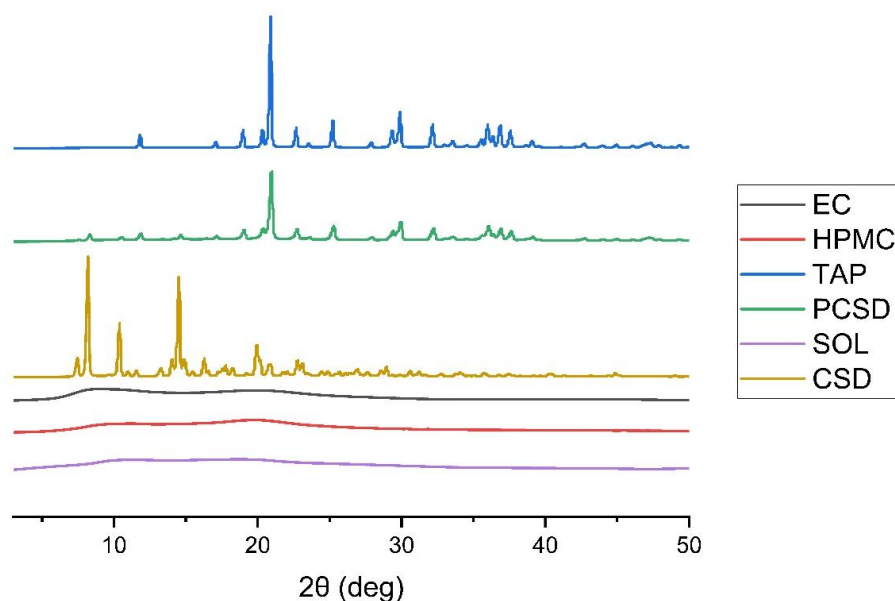


Figure 7. X-ray diffractogram of the isolated inputs (EC, HPMC, TAP[®] 700, SOL, and SC) and CR-SC pellets.

4.3.6 Scanning Electron Microscopy

The morphology of the materials was examined using scanning electron microscopy to evaluate how their physical characteristics might influence drug release. Figure 8 presents SEM images of the solid dispersions, revealing structural differences among the various formulations. Despite having identical compositions, the samples exhibited notable morphological variations. In particular, formulations processed with high-performance dispersion using Ultra-Turrax[®] demonstrated greater surface homogeneity and smaller particle sizes, which may contribute to a more efficient distribution of the drug within the matrix and potentially enhance dissolution performance.

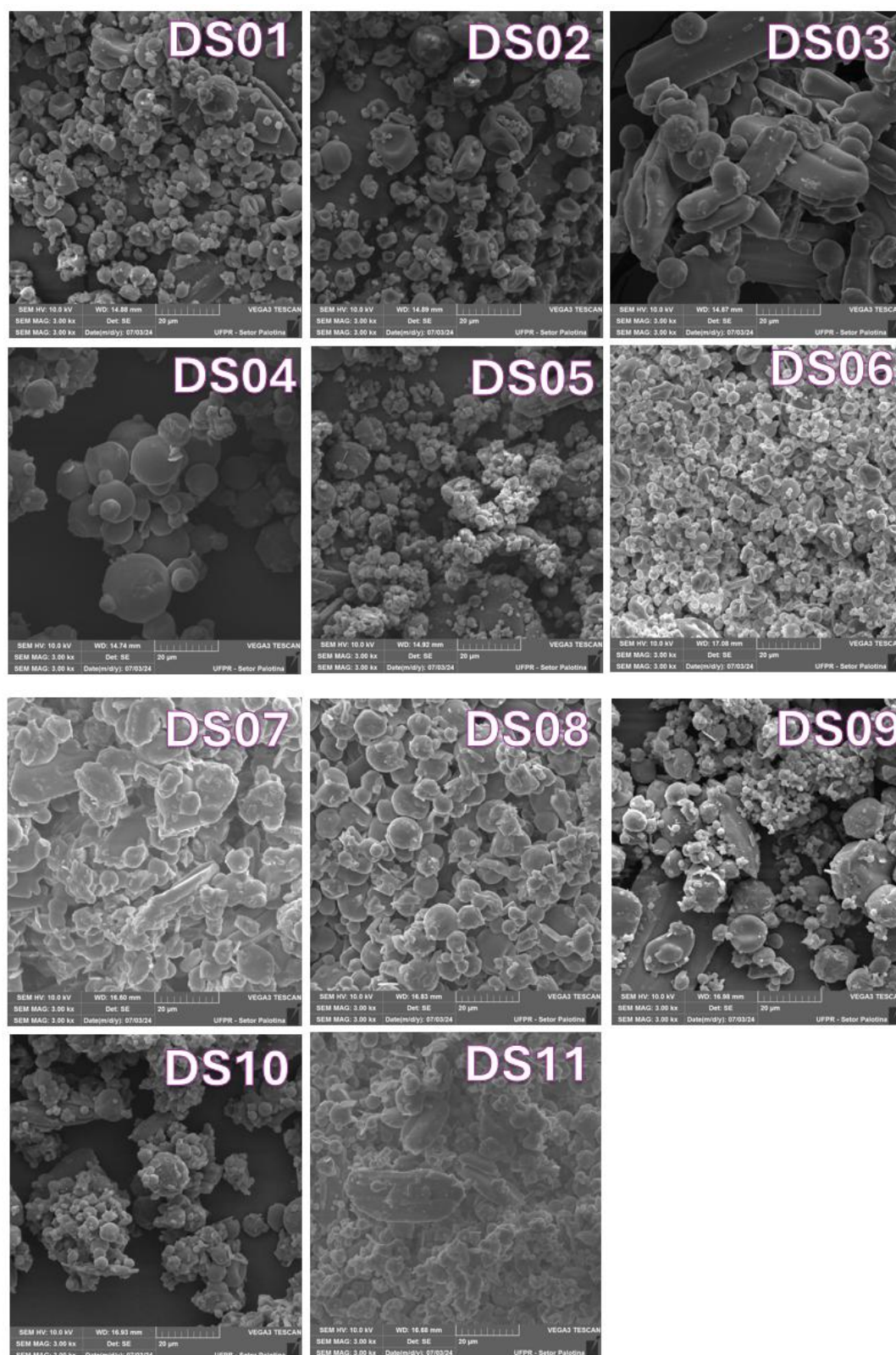


Figure 8. SEM images of the SDs from samples SD01 to SD11 (3000 x).

Figure 9 displays SEM images of the pure components at 1000x and 3000x magnification. Sildenafil citrate exhibits a well-defined crystalline morphology,

characteristic of highly ordered substances. In contrast, Soluplus® presents a disordered, irregular structure, indicative of an amorphous phase. These morphological differences are relevant to solubility and drug release behavior: the crystalline nature of SC may result in slower dissolution, while the amorphous structure of SOL could facilitate faster drug release due to its higher energy state and improved wettability.

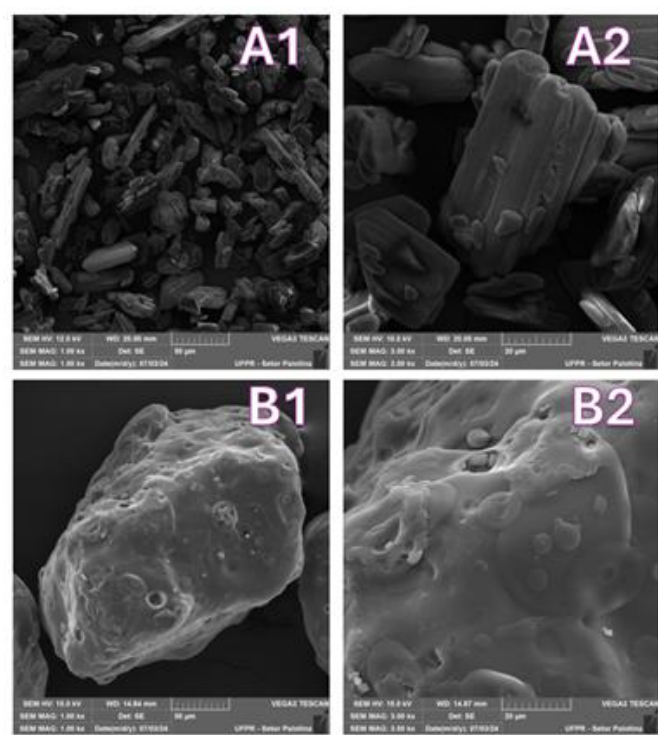


Figure 9. SEM images of pure SC (A1: 1000x / A2: 3000x) and pure SOL (B1: 1000x / B2: 3000x).

Figure 10 presents SEM images of the pellets after application of the two coating layers, captured at 50x, 500x, and 1000x magnification. The application of the second coating layer resulted in smoother surfaces and more uniformly shaped spherical pellets. This morphological refinement suggests that the coating process contributed to improved surface homogeneity, which may enhance the control of drug release and overall formulation performance by promoting consistent diffusion and reducing variability among units.

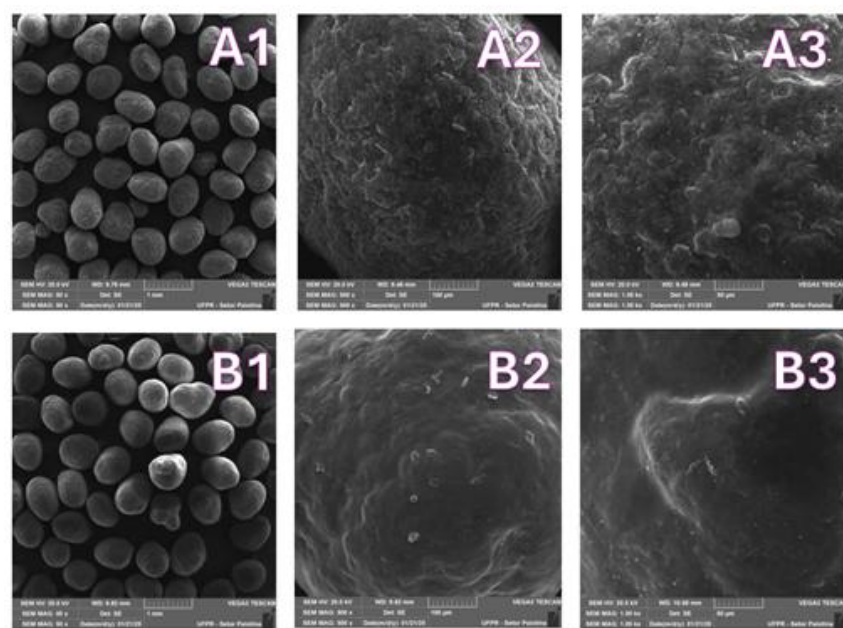


Figure 10. SEM images of pellets after the first coating (A1: 50x / A2: 500x / A3 1000x) and after the second coating (B1: 50x / B2: 500x / B3 1000x).

The morphology and structural characteristics of the coating layers play a critical role in modulating drug release in controlled-release formulations. In this study, hydroxypropyl methylcellulose was incorporated as a pore-forming agent within the ethylcellulose coating to enable gradual drug release. Figure 11 shows SEM images of the coated pellets after 6 hours of immersion in water, illustrating the formation of pores and notable changes in the coating texture. These structural modifications are essential for enabling controlled permeability, thereby regulating the release rate of sildenafil citrate from the formulation.

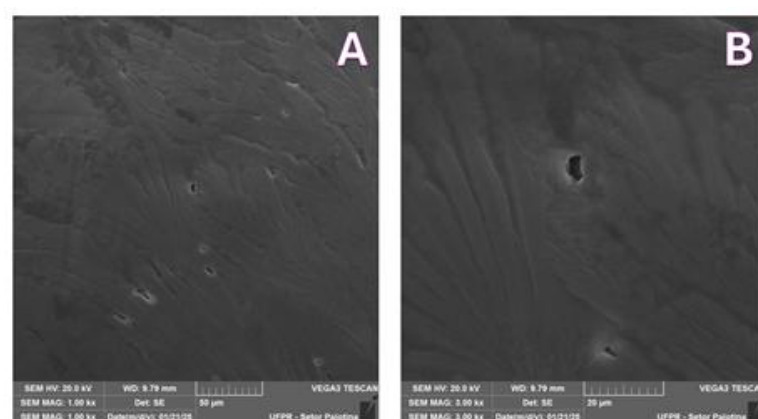


Figure 11. SEM images of pellets coated with 7% EC/HPMC submerged in water for 6 hours to evaluate the function of the HPMC pore former in the functional coating layer (A: 1000x / B: 3000x).

4.3.7 In Vitro Dissolution Study: CR-SC pellets vs. Revatio® (USP Apparatus II)

Figure 12 illustrates the in vitro release profiles of CR-SC pellet capsules over a 12-hour period using the USP Type II apparatus in both FaSSIF (pH 6.5) and 0.1 M HCl media. The resulting similarity factor (f_2) of 71% indicates a comparable release profile across the two media. For comparison, the dissolution profile of Revatio® was also evaluated under the same conditions over a 60-minute period, as shown in Figure 12.

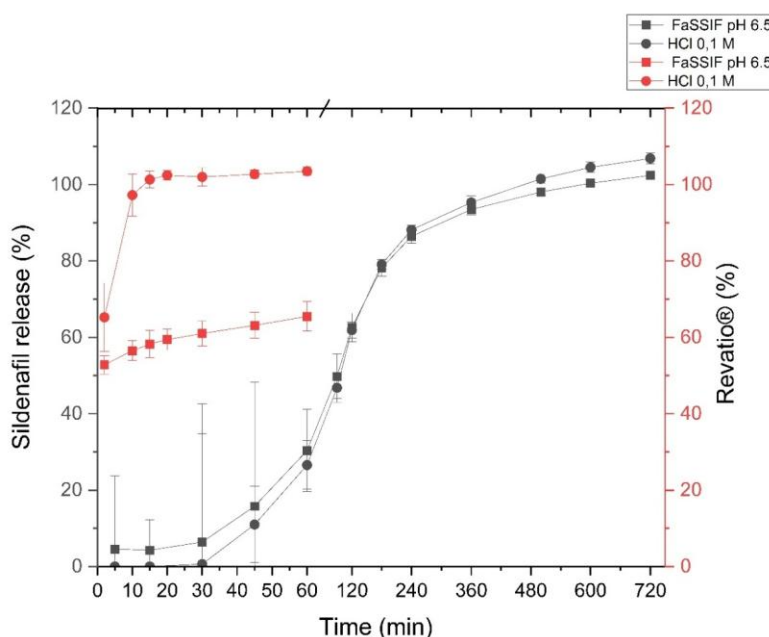


Figure 12. Comparative dissolution profile (APII) between capsules with CR-SC Pellets and immediate-release Revatio®. The study was conducted in FaSSIF (pH 6.5) and 0.1 M hydrochloric acid media (n=4).

4.3.8 In Vitro Dissolution Study: CR-SC pellets vs. Revatio® (USP Apparatus IV)

To better simulate in vivo physiological conditions, the dissolution profiles were further evaluated using the USP Type IV apparatus. As shown in Figure 13, the CR-SC pellet formulation demonstrated a sustained release profile, in contrast to the immediate-release behavior of Revatio® under the same conditions. These results confirm the controlled-release characteristics of the developed formulation.

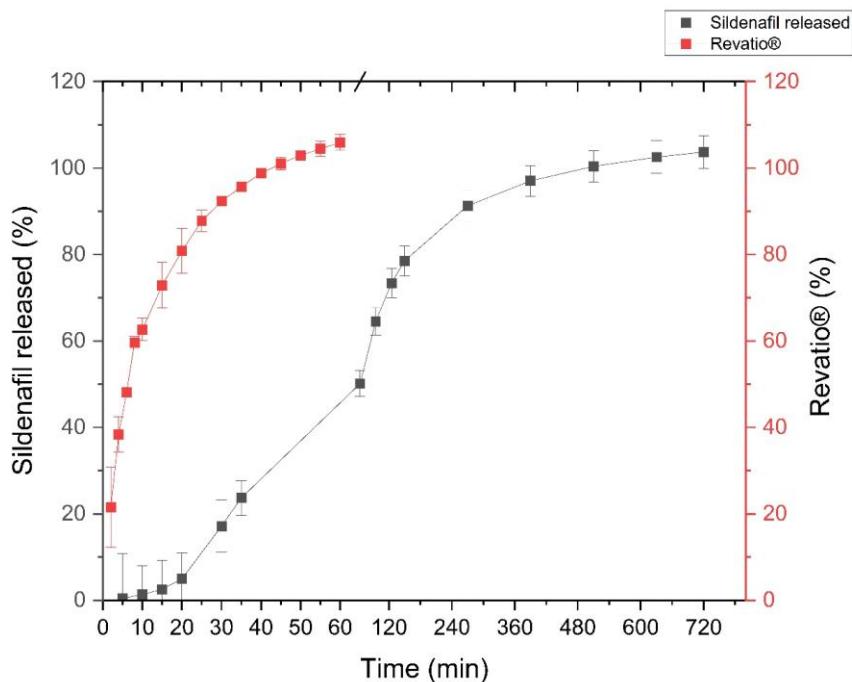


Figure 13. Comparative in vitro dissolution profile (APIV) between capsules with CR-SC pellets and Revatio®, using 0.1 M hydrochloric acid medium (5–30 min) and FaSSIF (pH 6.5; 35–720 min for CR-SC pellets and 35–60 min for Revatio®, conducted with n=7.

4.3.9 Solubility Study and Sink Conditions

The solubility of sildenafil citrate and its formulations was experimentally determined in FaSSIF (pH 6.5), yielding values of 0.04 mg/mL for pure SC, 0.06 mg/mL for the solid dispersion (SD03), and 0.051 mg/mL for the CR-SC pellets, as shown in Table 4. These findings align with the dissolution profiles previously observed and confirm the improved solubility achieved through the developed formulations.

To assess the adequacy of the dissolution media, sink conditions were evaluated based on the experimentally obtained solubility values. Sink conditions are defined as the use of a dissolution medium volume at least three times greater than that required to dissolve the entire drug dose. The calculated dose/solubility ratios and the corresponding minimum volumes necessary to maintain sink conditions are summarized in Table 4.

Table 4. Solubility and sink condition parameters for sildenafil citrate formulations in FaSSIF (pH 6.5) (n=3).

Sample	MS (mg/mL)	SD (mg/mL)	CV (%)	Dose/SR (mL)	Sink condition (mL)
SD	0.04	0.00	0.68	988.50	2965.49
DS003	0.06	0.00	0.77	665.29	1995.86
CR-SC pellets	0.51	0.00	0.83	82.57	247.70

MS: Mean solubility; SD: Standart deviation; CV: Coefficient of variation; SR: Solubility ratio.

4.3.10 In Vitro Release Kinetics

The modified-release CR-SC pellets demonstrated mean dissolution times (MDTs) of 190.2 minutes in FaSSIF (pH 6.5) and 192.1 minutes in 0.1 M HCl, confirming a sustained release profile across both media. The times to reach 10% ($T_{10}\%$) and 80% ($T_{80}\%$) drug release were 35.8 and 193.3 minutes in FaSSIF, and 43.6 and 186.1 minutes in HCl, respectively. In contrast, the immediate-release reference formulation (Revatio[®]) exhibited significantly shorter MDTs of 8.4 minutes in FaSSIF and 19.3 minutes in HCl. The $T_{10}\%$ in FaSSIF was only 0.4 minutes, with a maximum release of 65.47%, which did not permit the determination of $T_{80}\%$. In 0.1 M HCl, Revatio[®] reached $T_{10}\%$ and $T_{80}\%$ at 0.3 and 3.4 minutes, respectively. These results highlight the controlled-release behavior of the CR-SC formulation compared to the rapid release of the commercial product.

4.3.11 Response Surface and Contour Graphs

The influence of formulation parameters—including Soluplus[®] concentration (A), Tween[®] 80 concentration (B), and Ultra-Turrax[®] dispersion time (C)—on the dissolution behavior was assessed using Design-Expert[®] software. The generated model demonstrated statistical significance, with an overall F-value of 19.80, indicating a strong fit. Analysis of variance (ANOVA) revealed that variables A, B, and the interaction term AB significantly affected the response, with p -values of 0.0011, 0.0209, and 0.0209, respectively. Variable C (Ultra-Turrax[®] time) did not reach statistical significance. The relationships between the variables and their

interactions were visualized through a three-dimensional (3D) response surface plot (Figure 14), enabling interpretation of their combined effects on drug dissolution.

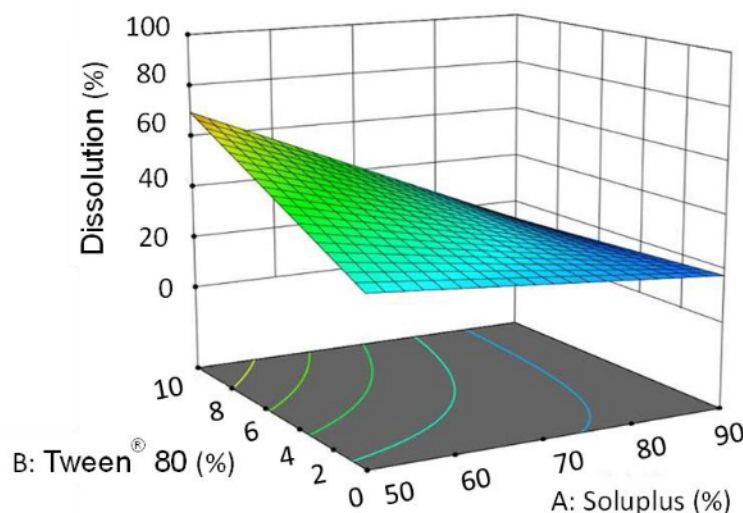


Figure 14. Response surface graph (3D) showing the effect of A and B on the dissolution response (%) (n=2).

4.4 Discussion

This work presents an innovative approach to the controlled-release formulation of sildenafil citrate by combining two complementary strategies not yet explored in the literature: (i) the use of a solid dispersion with Soluplus[®] and Tween[®] 80, optimized through a design of experiments to enhance sildenafil solubility; and (ii) the incorporation of this dispersion into tartaric acid pellets, which modulate the microenvironmental pH, thereby improving drug dissolution under intestinal conditions—a known limitation of sildenafil. Additionally, the use of a polymeric bilayer coating system composed of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose enabled prolonged drug release for up to 12 hours, representing a significant advancement over conventional formulations that often require multiple daily doses.

Sildenafil citrate is a drug with inherently low solubility and bioavailability [8, 34]. This limitation motivated the development of a solid dispersion system using Soluplus[®] and Tween[®] 80, optimized via DOE to assess the effects of varying concentrations, with or without high-performance dispersion, aiming to enhance bioavailability. Solid dispersions are a well-established strategy to improve the

dissolution of poorly water-soluble drugs [9]. Soluplus[®], an amphiphilic polymer rich in hydroxyl groups, acts as an excellent polymeric carrier. Its hydrophilic and non-ionic nature ensures stable solubility in the gastrointestinal tract and helps maintain supersaturation [17, 24, 25, 26]. Tween[®] 80, a non-ionic amphiphilic surfactant, enhances solubility and permeability and has shown promise in reducing the hepatic adverse effects of sildenafil in nanoparticle formulations [23, 35, 36]. The combined use of these excipients provided a synergistic effect on dissolution improvement, as confirmed by the DOE outcomes.

Spray drying is a well-established and efficient method for producing amorphous solid dispersions (ASDs), which improve the dissolution of poorly water-soluble drugs [37, 38, 39, 40, 41]. However, parameters such as solvent composition significantly affect the physicochemical properties of the resulting dispersions [39]. To assess the effectiveness of spray drying in inducing amorphization of sildenafil citrate (SC) and its impact on solubility and dissolution, the formulations were characterized using DSC, XRD, SEM, and PSD analyses. DSC and XRD are key techniques for identifying crystalline materials, as the presence of sharp thermal or diffraction peaks denotes crystallinity, while their absence suggests an amorphous structure [42, 43].

DSC confirmed that pure SC exhibited Tonset-associated thermal peaks, indicative of its crystalline nature, which was further supported by XRD showing intense characteristic peaks [27, 41, 44]. In contrast, Soluplus[®] displayed no melting peaks in DSC, confirming its amorphous profile and suitability as a polymeric carrier [41]. XRD was not applied to Tween[®] 80 due to its liquid and disordered structure, as the technique is intended for crystalline solids with long-range order [42, 43, 45].

XRD and DSC analyses confirmed that formulations SD02, SD04, SD06, and SD08 exhibited amorphous structures, lacking the characteristic peaks of crystalline sildenafil citrate, indicating successful amorphization [46, 47]. Their diffractograms resembled that of Soluplus[®], suggesting effective drug incorporation into the polymeric matrix and the formation of stable dispersions [48]. In contrast, SD09, SD10, SD11, and those with lower Soluplus[®] content (SD01, SD03, SD05, and SD09) showed residual crystallinity, indicating incomplete amorphization.

Formulation SD03 displayed a hybrid profile, containing SC in both amorphous and crystalline forms—an advantage in modified-release systems. The amorphous fraction enhances dissolution due to its higher free energy and thermodynamic activity [49], while the polymer helps maintain a supersaturated state through kinetic

stabilization [50]. The superior dissolution performance of SD03 appears to result from the synergistic combination of a lower Soluplus[®] concentration with a higher amount of Tween[®] 80, rather than from the polymer alone [51].

Given sildenafil citrate's low solubility in 96% ethanol, this study assessed the effect of high-performance dispersion using Ultra-Turrax[®] on particle size and in vitro dissolution. PSD and SEM analyses showed that formulations SD01, SD02, and SD06 had smaller particle sizes. However, Ultra-Turrax[®] had limited impact, likely due to drug saturation in the suspension. Early spray-dried batches yielded less material, possibly due to collection restricted to the cyclone; subsequent collection from both the cyclone and bottom collector improved yields, with the smallest particles recovered primarily from the cyclone. Nonetheless, dissolution results indicated that particle size had minimal influence on drug release, suggesting that other formulation parameters were more critical.

SD03 exhibited excellent dissolution in FaSSIF (pH 6.5), sustaining release and maintaining physical stability despite some crystallinity. When coated onto tartaric acid pellets and covered with a bilayer of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, the formulation formed a smooth, uniform surface that effectively controlled drug release. In vitro studies showed sustained release for up to 12 hours with nearly 100% drug release in both FaSSIF and 0.1 M HCl. The similarity factor ($f_2 = 71\%$) confirmed consistent performance across media, highlighting the formulation's robustness and its potential to enhance the solubility and bioavailability of SC.

Tartaric acid pellets served as the core for the multiparticulate system onto which the SD03 formulation was applied. This approach offers technological, physiological, and therapeutic advantages over conventional single-unit dosage forms such as matrix tablets, supporting the development of more patient-centric delivery systems. In addition to modulating the microenvironmental pH, tartaric acid enhances drug solubility in the intestinal tract, contributing to a more consistent and prolonged release profile [52].

According to [53], sildenafil citrate is highly soluble in simulated gastric fluid (SGF, pH 1.2), with solubility reaching 6.73 mg/mL. Therefore, solubility testing and sink condition evaluation were not conducted in this medium, as sink conditions were inherently satisfied. The study instead focused on FaSSIF (pH 6.5), where SC displays low intrinsic solubility. Under these physiologically relevant intestinal

conditions, significant solubility enhancement was observed: SD03 and CR-SC pellet formulations achieved solubility values of 0.06 mg/mL and 0.51 mg/mL, corresponding to 50% and 1175% increases compared to the pure drug (0.04 mg/mL). These improvements support enhanced bioavailability and sustained drug release over a 12-hour period. Additionally, the CR-SC pellets required a significantly lower volume of dissolution medium to maintain sink conditions (247.70 mL), compared to pure SC (2965.49 mL) and SD03 (1995.86 mL), indicating superior release efficiency.

To further enable modified release, the coating layer consisted of Ethocel™ Standard 20 Premium and Pharmacoat® 606 (hypromellose). EC, a hydrophobic polymer, acts as the primary diffusion barrier [54], while hypromellose, a water-soluble pore former, dissolves upon contact with aqueous media, creating pores that facilitate drug diffusion [52, 54]. The hydrophilicity and concentration of pore formers within the EC matrix are key factors governing the drug release rate from coated

SEM analysis after 6 hours of immersion in purified water revealed pore formation in the coating layer, supporting the sustained-release behavior observed. The coating process preserved the uniform size distribution of the tartaric acid pellets, with only slight increases in D10, D50, and D90 values. Surface morphology also showed reduced roughness and improved homogeneity, resulting in smoother, more uniform pellets.

The CR-SC pellets demonstrated controlled-release characteristics, with mean dissolution times (MDTs) of 190.2 minutes in FaSSIF (pH 6.5) and 192.1 minutes in 0.1 M HCl. Times to 10% and 80% drug release were 35.8 and 193.3 minutes in FaSSIF, and 43.6 and 186.1 minutes in HCl, respectively. In contrast, the immediate-release reference, Revatio®, exhibited rapid release, with MDTs of 8.4 minutes in FaSSIF and 19.3 minutes in HCl, reaching 10% release in under 1 minute in both media. These results support the potential of the CR-SC formulation for a convenient 30 mg twice-daily regimen, potentially reducing side effects and improving patient adherence and therapeutic outcomes.

The USP Type IV apparatus, which simulates gastrointestinal transit and allows for medium changes, proved effective in evaluating the influence of formulation and process variables on drug release. This method offers reliable in vitro data that may better predict in vivo performance than conventional apparatuses [57]. However, further stability studies and in vivo evaluations are needed to confirm long-

term performance, pharmacokinetics, and the therapeutic potential of the prolonged-release sildenafil formulation.

4.5 Conclusion

This study successfully developed a controlled-release formulation of sildenafil citrate using tartaric acid pellets as the core and a solid dispersion system incorporating Soluplus® and Tween® 80 to enhance drug solubility. The optimized formulation exhibited significantly improved dissolution in FaSSIF (pH 6.5), attributed to the synergistic effects of the polymeric carriers and the pH-modulating tartaric acid matrix. Furthermore, the application of a bilayer coating composed of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose enabled sustained drug release for up to 12 hours. These results support the potential of this formulation to maintain therapeutic levels with a twice-daily dosing schedule, improving solubility, extending release, and enhancing patient adherence.

References

1. SIMONNEAU, G. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 1, p. 1801913, 2019. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
2. THOREAU, B.; MOUTHON, L. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases (CTD-PAH): Recent and advanced data. *Autoimmunity Reviews*, v. 23, p. 103506, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103506>
3. GALIÈ, N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, v. 37, n. 1, p. 67-119, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

4. CHERON, C. et al. Sex and gender in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*, v. 30, p. 200330, 2021. <https://doi.org/10.1183/16000617.0330-2020>

5. ALSALMAN, F.; HOWLETT, M.; BREATNACH, C.; KELLY, H.; O'BRIEN, F. Supporting the use of sildenafil infusions in paediatric and neonatal intensive care - A compatibility study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 151, p. 153-161, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.04.008>.

6. VAIDY, A.; O'CORRAGAIN, O.; VAIDYA, A. Diagnosis and management of pulmonary hypertension and right ventricular failure in the cardiovascular intensive care unit. *Critical Care Clinics*, v. 40, p. 121-135, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2023.05.003>

7. GHOFrani, H. A. et al. Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Annals of Internal Medicine*, v. 141, n. 3, p. 169-177, 2004. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-3-200408030-00005>

8. ALDAWSARI, M. F. et al. Enhanced dissolution of sildenafil citrate using solid dispersion with hydrophilic polymers: physicochemical characterization and in vivo sexual behavior studies in male rats. *Polymers*, v. 13, p. 3512, 2021. <https://doi.org/10.3390/polym13203512>

9. MALKAWI, R.; MALKAWI, W. I.; AL-MAHMOUD, Y.; TAWALBEH, J. Current trends on solid dispersions: past, present, and future. *Advances in Pharmacological Sciences*, v. 2022, p. 5916013, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5916013>

10. VO, A. Q.; FENG, X.; PIMPARADE, M.; YE, X.; KIM, D. W.; MARTIN, S. T.; REPKA, M. A. Dual-mechanism gastroretentive drug delivery system loaded with an amorphous solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *European*

- Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 102, p. 71-84, 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.040>
11. ZHANG, X.; XING, H.; ZHAO, Y.; MA, Z. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics*, v. 10, n. 3, p. 74, 2018.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030074>
 12. 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. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.01.068>
 13. RASHMITHA, N. M.; SOMASHEKHAR, C. N.; MANI, T. T. Pellets and pelletization: review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 7, n. 10, p. 1570-1580, 2018.
 14. TAN, X.; HU, J. Investigation for the quality factors on the tablets containing medicated pellets. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 24, n. 5, p. 507-514, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.020>
 15. MONTGOMERY, D. C. *Design and analysis of experiments*. 8. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2017.
 16. EMAM, M. F. et al. Optimization of meloxicam solid dispersion formulations for dissolution enhancement and storage stability using 33 full factorial design based on response surface methodology. *AAPS PharmSciTech*, v. 23, p. 248, 2022. <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02394-7>
 17. 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. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.12.038>

- 18.SINGH, J.; GARG, R.; GUPTA, G. D. Enhancement of solubility of lamotrigine by solid dispersion and development of orally disintegrating tablets using 3(2) full factorial design. *Journal of Pharmacy*, v. 2015, p. 828453, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/828453>
- 19.KOVÁCS, A.; BERKÓ, S.; CSÁNYI, E.; CSÓKA, I. Development of nanostructured lipid carriers containing salicylic acid for dermal use based on the Quality by Design method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 99, p. 246-257, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2016.12.020>
- 20.RAKIĆ, T.; KASAGIĆ-VUJANOVIĆ, I.; JOVANOVIĆ, M.; JANČIĆ-STOJANOVIĆ, B.; IVANOVIĆ, D. Comparison of Full factorial design, central composite design, and box-behnken design in chromatographic method development for the determination of fluconazole and its impurities. *Analytical Letters*, v. 47, n. 8, p. 1334–1347, 2014. <https://doi.org/10.1080/00032719.2013.867503>
- 21.AL-ZOUBI, N.; ODAH, F.; OBEIDAT, W.; AL-JABERI, A.; PARTHENIADIS, I.; NIKOLOKAKIS, I. Evaluation of spironolactone solid dispersions prepared by co-spray drying with Soluplus[®] and polyvinylpyrrolidone and influence of tableting on drug release. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 107, n. 9, p. 2385-2398, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.04.028>
- 22.FULE, R.; AMIN, P. Hot melt extruded amorphous solid dispersion of posaconazole with improved bioavailability: investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation. *Biomed Research International*, v. 2014, p. 146781, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/146781>
- 23.MOHYLYUK, V.; PAULY, T.; DOBROVOLNYI, O.; SCOTT, N.; JONES, D. S.; ANDREWS, G. P. Effect of carrier type and Tween[®] 80 concentration on the release of silymarin from amorphous solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 63, p. 102416, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102416>

24. PARDHI, V. P.; PATEL, M.; JAIN, K. Formulation development, characterization, and evaluation of bedaquiline fumarate - Soluplus® - solid dispersion. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 29, n. 5, p. 492-503, 2024. <https://doi.org/10.1080/10837450.2024.2348585>
25. 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. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.09.005>
26. ZI, P.; ZHANG, C.; JU, C.; SU, Z.; BAO, Y.; GAO, J.; SUN, J.; LU, J.; ZHANG, C. Solubility and bioavailability enhancement study of lopinavir solid dispersion matrixed with a polymeric surfactant - Soluplus. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 134, p. 233-245, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.04.022>
27. WOO, J. H. et al. Polyelectrolyte-based solid dispersions for enhanced dissolution and pH-independent controlled release of sildenafil citrate. *Heliyon*, v. 9, e23091, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23091>
28. PAREEK, S.; OMRAY, S.; KOLI, A. R. InstaSpheres TA (Tartaric acid) as functional starter core for extended release formulations. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 54, p. 101262, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101262>
29. MAGHSOODI, M.; ASGHARI, F.; NOKHODCHI, A. New insight into acidifier-induced enhancement of dissolution of weakly basic drug, dipyrindamole. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, v. 18, p. 1626–1637, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12247-023-09730-9>
30. United States Pharmacopeia - USP. USP Monographs, Sildenafil Tablets. USP-NF, 2024. https://doi.org/10.31003/USPNF_M75226_02_01

31. BRITISH PHARMACOPOEIA. Sildenafil tablets. 2023. Available in: <https://pharmacopoeia.com/bp-2023/formulated-specific/sildenafil-tablets.html?date=2023-07-01&text=sildenafil>
32. VEERAREDDY, P. R.; VEMULA, S. K. Formulation, evaluation and pharmacokinetics of colon targeted pulsatile system of flurbiprofen. *Journal of Drug Targeting*, v. 20, n. 8, p. 703–714, 2012. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2012.712131>
33. VEMULA, S. K.; VEERAREDDY, P. R. Development, evaluation and pharmacokinetics of time-dependent ketorolac tromethamine tablets. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 10, n. 1, p. 33–45, 2012. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.743528>
34. PIRHAYATI, F.H.; SHAYANFAR, A.; AZARBAYJANI, A. F.; MARTÍNEZ, F.; SAJEDI-AMIN, S.; JOUYBAN, A. Thermodynamic solubility and density of sildenafil citrate in ethanol and water mixtures: Measurement and correlation at various temperatures. *Journal of Molecular Liquids*, v. 225, p. 631-635, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.11.055>
35. PURI, V.; NAGPAL, M.; SHARMA, A.; THAKUR, G. S.; SINGH, M.; AGGARWAL, G. Development of binary dispersions and nanocomposites of irbesartan with enhanced antihypertensive activity. *Bioimpacts*, v. 10, n. 4, p. 269-278, 2020. <https://doi.org/10.34172/bi.2020.34>
36. AKBARI, J.; SAEEDI, M.; MORTEZA-SEMNANI, K.; KELIDARI, H. R.; SADEGH MOGHANLOU, F.; ZAREH, G.; ROSTAMKALAEI, S. The effect of Tween 20, 60, and 80 on dissolution behavior of spironolactone in solid dispersions prepared by PEG 6000. *Advances in Pharmaceutical Bulletin*, v. 5, n. 3, p. 435-441, 2015. <https://doi.org/10.15171/apb.2015.059>
37. NEUWIRTH, M.; KAPPES, S. K.; HARTIG, M. U.; WAGNER, K. G. Amorphous solid dispersions layered onto pellets—an alternative to spray

- drying? *Pharmaceutics*, v. 15, n. 3, p. 764, 2023. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030764>
38. ZIAEE, A.; ALBADARIN, A. B.; PADRELA, L.; FAUCHER, A.; O'REILLY, E.; WALKER, G. Spray drying ternary amorphous solid dispersions of ibuprofen – An investigation into critical formulation and processing parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 120, p. 43-51, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.08.005>
39. SINGH, A.; VAN DEN MOOTER, G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 100, p. 27-50, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.010>
40. LI, J. et al. Biodegradable polymers as matrix systems for controlled drug delivery. *Journal of Biomaterials Science*, v. 31, n. 18, p. 2318-2340, 2020.
41. AHMED, M. M. et al. Development of spray-dried amorphous solid dispersions of tadalafil using glycyrrhizin for enhanced dissolution and aphrodisiac activity in male rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 28, n. 12, p. 1817-1826, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.11.007>
42. DESAI, P.; CHATTERJEE, B. Comparison of two grafted copolymers, Soluplus and Kollicoat IR, as solid dispersion carriers of arteether for oral delivery prepared by different solvent-based methods. *ACS Omega*, v. 8, n. 48, p. 45337–45347, 2023. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04110>
43. HE, F.; ZHU, L.; CHEN, Z.; ZHANG, F.; XIE, J. Structural characterization of polycrystalline thin films by X-ray diffraction techniques. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, v. 32, p. 1234-1245, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10854-020-04998-w>
44. NASCIMENTO, F. V. B.; FERREIRA, A. P. G.; ALARCON, R. T.; CAVALHEIRO, É. T. G. Studies on the thermal behavior of sildenafil citrate.

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Open, v. 3, p. 100028, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.100028>

45. LI, J.; ZHANG, Y. Recent advances in the biopharmaceutics classification system (BCS): A review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 112, n. 4, p. 1187-1200, 2023.
46. LAITINEN, R.; LOBMANN, K.; STRACHAN, C. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 453, n. 1, p. 65-79, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066>
47. S'ARI, M.; BLADE, H.; COSGROVE, S.; DRUMMOND-BRYDSON, R.; HONDOW, N.; HUGHES, L. P.; BROWN, A. Characterization of amorphous solid dispersions and identification of low levels of crystallinity by transmission electron microscopy. *Molecular Pharmaceutics*, v. 18, n. 5, p. 1905-1919, 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00918>
48. ALRUWAILI, N. K. et al. Formulation of amorphous ternary solid dispersions of dapagliflozin using PEG 6000 and Poloxamer 188: solid-state characterization, ex vivo study, and molecular simulation assessment. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 46, n. 9, p. 1458–1467, 2020. <https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1802482>
49. JIANG, X. et al. Amorphous solid dispersions of cyclosporine A with improved bioavailability prepared via hot melt extrusion: Formulation, physicochemical characterization, and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 168, p. 106036, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106036>
50. BHUJBAL, S.V. et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 11, n. 8, p. 2505-2536, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>

51. SHEWEITA, S. A.; ALIAN, D. M. E.; HAROUN, M.; NOUNOU, M. I.; PATEL, A.; EL-KHORDAGUI, L. Chitosan nanoparticles alleviated the adverse effects of sildenafil on the oxidative stress markers and antioxidant enzyme activities in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2023, p. 9944985, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/9944985>
52. KÁLLAI-SZABÓ, N.; LENGYEL, M.; FARKAS, D.; BARNA, Á. T.; FLECK, C.; BASA, B.; ANTAL, I. Review on starter pellets: inert and functional cores. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 6, p. 1299, 2022. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061299>
53. SOUZA, F. P. et al. Model-informed drug development of gastroretentive release systems for sildenafil citrate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 182, p. 81-91, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.12.001>
54. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2021.
55. LIN, W. J.; SHIUE, G. R. Elucidation of two water leachable polymers impact on microporous membrane performance and drug permeation. *Journal of Membrane Science*, v. 373, n. 1-2, p. 189-195, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2011.03.009>
56. YANG, M. et al. Effects of polyvinylpyrrolidone both as a binder and pore-former on the release of sparingly water-soluble topiramate from ethylcellulose coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 465, n. 1-2, p. 187-196, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.021>
57. BUTLER, J. et al. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms: Recent progress from partnership through the IMI OrBiTo collaboration. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 136, p. 70-83, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.12.010>

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa teve como objetivo desenvolver uma formulação multiparticulada de liberação controlada de citrato de sildenafila (CSD), utilizando pellets de ácido tartárico como núcleo, explorando a tecnologia de dispersão sólida e o planejamento fatorial como estratégia para aprimorar a dissolução e a biodisponibilidade do fármaco. A abordagem adotada permitiu a obtenção de um sistema capaz de promover uma liberação controlada e prolongada do CSD, otimizando a sua eficácia terapêutica no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Os resultados experimentais demonstraram que a dispersão sólida com o polímero Soluplus® e o surfactante Tween® 80 foi eficaz na amorfização do CSD, promovendo um aumento significativo na taxa de dissolução do fármaco independente do pH. Os pellets revestidos apresentaram um perfil de dissolução com liberação gradual do princípio ativo nas análises de dissolução realizadas com os aparatos II e IV, em todos os meios testados. A análise de caracterização físico-química confirmou a cristalinidade das formulações, evidenciando que a estratégia de dispersão sólida, com a utilização de *spray dryer* na modificação das propriedades físico-químicas do CSD, foi bem-sucedida.

A utilização de um sistema de liberação controlada baseado em pellets de ácido tartárico demonstrou ser uma alternativa promissora para superar as limitações da biodisponibilidade oral do CSD. A tecnologia aplicada possibilitou uma administração mais eficiente do fármaco, reduzindo a necessidade de doses frequentes e potencialmente minimizando efeitos adversos associados às flutuações na concentração plasmática do medicamento.

Dessa forma, o estudo contribui para o avanço das formulações farmacêuticas voltadas ao tratamento da HAP, apresentando uma abordagem inovadora que pode ser aplicada no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos a base de fármacos com solubilidade dependente do pH. Como perspectivas futuras, sugere-se a realização de estudos adicionais *in vivo* para avaliar a biodisponibilidade e a eficácia clínica da formulação desenvolvida, além da investigação de outras combinações poliméricas e estratégias de revestimento que possam otimizar ainda mais a performance do sistema de liberação controlada.

Os achados desta pesquisa reforçam a importância da inovação na tecnologia farmacêutica e demonstram o potencial das dispersões sólidas e dos sistemas multiparticulados na melhoria da eficácia terapêutica de fármacos com desafios biofarmacêuticos.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHIM-VIEIRA, B. A. *et al.* In silico studies of novel sildenafil self-emulsifying drug delivery system absorption improvement for pulmonary arterial hypertension. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 2, p. e20191445, 2020. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020191445>

AKULA, P.; LAKSHMI, P. K. Effect of pH on weakly acidic and basic model drugs and determination of their ex vivo transdermal permeation routes. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, p. e000070, 2018. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000200070>

ALDAWSARI, M. F. *et al.* Enhanced dissolution of sildenafil citrate using solid dispersion with hydrophilic polymers: physicochemical characterization and in vivo sexual behavior studies in male rats. **Polymers**, v. 13, p. 3512, 2021. <https://doi.org/10.3390/polym13203512>

ALSALMAN, F.; HOWLETT, M.; BREATNACH, C.; KELLY, H.; O'BRIEN, F. Supporting the use of sildenafil infusions in paediatric and neonatal intensive care - A compatibility study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 151, p. 153-161, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.04.008>

ALVES, Q. L.; CAMARGO, S.; JESUS, R. L. C.; SILVA, D. F. Drugs- β -Cyclodextrin inclusion complex: Would be a new strategy to improve antihypertensive therapy? **Clinical Research and Trials**, v. 5, n. 4, 2019. <https://doi.org/10.15761/CRT.1000268>

ANNIGERI, R. G.; JADHAV, M. Mucoadhesive patch: A novel drug delivery. **Research & Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 1-9, 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Viagra® citrato de sildenafil**. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=VIAGRA>. Acesso em: 17 mar. 2024.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lista A de medicamentos de referência**. Brasília, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/medicamentos-de-referencia/arquivos/lista-a-incluidos-01032024.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2024.

ARAFAT, M.; SARFRAZ, M.; ABURUZ, S. Development and in vitro evaluation of controlled release Viagra® containing Poloxamer-188 using Gastroplus™ PBPK modeling software for in vivo predictions and pharmacokinetic assessments. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 479, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14050479>

BARST, R. J.; GALIE, N.; NAEIJE, R.; SIMONNEAU, G.; JEFFS, R.; ARNESON, C.; RUBIN, L. J. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. **European Respiratory Journal**, v. 28, n. 6, p. 1195-1203, 2006. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00044406>

BECK-BROICHSITTER, M. *et al.* Prolonged vasodilatory response to nanoencapsulated sildenafil in pulmonary hypertension. **Nanomedicine**, v. 12, n. 1, p. 63-68, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.08.009>

BHATIA, A. *et al.* Formulation and evaluation of pellets of risperidone by using different polymers. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n. 1, p. 101-108, 2019.

BHUJBAL, S.V. *et al.* Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 8, p. 2505-2536, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.014>

DOCTOR, P.; BLAKE, J.; AGGARWAL, S. Role of sildenafil in a neonate with double outlet left ventricle and pulmonary hypertension. **Journal of Cardiology Cases**, v. 25, n. 1, p. 46-48, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2021.06.005>

CHARMAN, S. A.; CHARMAN, W. N. Oral modified-release delivery systems. *In*: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S. **Modified-release drug delivery technology**. Nova York: Marcel Dekker, 2002.

CHEN, H.; WU, Y.; CHEN, W. Preparation of pH-sensitive pectin/chitosan nanoparticles for oral delivery of insulin. **Carbohydrate Polymers**, v. 86, n. 2, p. 665-673, 2011.

CHOWDHURY, A.; PATEL, K. Swallowing difficulties in elderly patients: Implications for the use of controlled-release sildenafil citrate pellets. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 19, n. 8, p. 691-697, 2019.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. *In*: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 299-313.

ELLIS, P. **Pyrazolopyrimidinones for the treatment of impotence pyrazolopyrimidinonepaper knowledge**. Depositante: Pfizer Limited e Pfizer Research and Development Company. Pfizer Limited, 2014. Disponível em: <https://patentimages.storage.googleapis.com/61/f0/b1/6763ea25a5e0d7/EP0702555B1.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2024.

EMA. **European public assessment report (EPAR) for Viagra**. 2003.

European Society of Cardiology - ESC. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **European Heart Journal**, v. 43, p. 3618 – 3731, 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

FERNANDES, T. M.; LIMA, E. M.; SOUZA, J. V. Sildenafil citrate analytical methods: a review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 7, n. 5, p. 259-264, 2017.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Physicochemical principles of pharmacy**. 5. ed. London: Pharmaceutical Press, 2016.

Food and Drug Administration – FDA. **Sildenafil citrate**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020895s047lbl.pdf. Acesso em: 12 abr. 2023.

FRANCHI, S. M.; BARRETO, A. C.; CÍCERO, C.; CASTRO, C. R. P.; RIBEIRO, Z. V. S.; LOPES, A. A. Two-year follow-up of pulmonary arterial hypertension patients treated with sildenafil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 5, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000041>

FREITAS JR., A. F. *et al.* Impacto do sildenafil sublingual na hipertensão pulmonar de pacientes com insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 2, p. 122–126, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000200008>

FRITZSCHE, J.; WU, W.; WEISS, M. Soluplus®: A new generation of solubilizer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 198-205, 2021.

GALIÈ, N. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **European Heart Journal**, v. 37, n. 1, p. 67-119, 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

GALIÈ, N. *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 20, p. 2148-2157, 2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050010>

GHOFRANI, H. A. *et al.* Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 141, n. 3, p. 169-177, 2004. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-3-200408030-00005>

GUPTA, S. *et al.* Long-term cardiovascular effects of controlled-release sildenafil citrate pellets in erectile dysfunction management: Insights from clinical trials. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 76, n. 2, p. 123-135, 2021.

HANDATTU, M. S.; THIRUMALESHWAR, S.; PRAKASH, G. M.; SOMAREDDY, H. K.; VEERABHADRAPPA, G. H. A comprehensive review on pellets as a dosage form in pharmaceuticals. **Current Drug Targets**, v. 22, n. 10, p. 1183-1195, 2021. <https://doi.org/10.2174/1389450122999210120204248>.

HOEPER, M. M.; HUMBERT, M.; SOUZA, R.; IDREES, M.; KAWUT, S. M.; SLIWA-HAHNLE, K.; JING, Z. C.; GIBBS, J. S. A global view of pulmonary hypertension. **Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 4, p. 306-322, 2016. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)

HONG, C. T.; PARK, Y. J.; KIM, D. D.; CHUN, K. H. Polyvinyl alcohol nanoparticles for enhanced skin permeation and deposition of sildenafil citrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 560, p. 71-79, 2019.

HOSNY, K. M.; ALHAKAMY, N. A.; ALMODHWAHI, M. A.; KURAKULA, M.; ALMEHMADY, A. M.; ELGEBALY, S. S. Self-nanoemulsifying system loaded with sildenafil citrate and incorporated within oral lyophilized flash tablets: preparation, optimization, and in vivo evaluation. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 11, p. 1124, 2020. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111124>

HUANG, Y.; DAI, W. G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18-25, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>

JONES, A. B.; BROWN, C. D. Minimizing adverse effects of sildenafil citrate through controlled-release formulations: A review. **Drug Delivery**, v. 25, n. 1, p. 398-410, 2018.

JONES, R. J.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.; LEVINA, M.; PERRIE, Y.; MOHAMMED, A. R. The influence of formulation and manufacturing process parameters on the characteristics of lyophilized orally disintegrating tablets. **Pharmaceutics**, v. 3, n. 3, p. 440-457, 2011. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3030440>

JUNG, S. Y.; SEO, Y. G.; KIM, G. K.; WOO, J. S.; YONG, C. S.; CHOI, H. G. Comparison of the solubility and pharmacokinetics of sildenafil salts. **Archives of Pharmacal Research**, v. 34, n. 3, p. 451-454, 2011. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0313-y>

JUNG, S. *et al.* Formulation and evaluation of a sildenafil citrate extemporaneously prepared oral suspension for pediatric use. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 6, p. 957-961, 2019.

KAKKAR, V.; SINGH, S.; MISHRA, A. K.; SINGH, S. K. Transdermal therapeutic system of sildenafil citrate: formulation and in-vitro characterization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 519, n. 1-2, p. 298-305, 2017.

KANTHAPILLAI, P.; LASSERSON, T.; WALTERS, E. Sildenafil for pulmonary hypertension. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, p. 3562, 2004. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003562.pub2>

KARATZA, A. A.; BUSH, A.; MAGEE, A. G. Safety and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. **International Journal of Cardiology**, v. 100, n. 2, p. 267-273, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.09.002>

KESHARWANI, P.; TAURIN, S.; GREISH, K. **Theory and applications of nonparenteral nanomedicines**. 1. ed. London: Academic Press, 2021.

KIM, J. S. *et al.* Comparison of three different aqueous microenvironments for enhancing oral bioavailability of sildenafil: solid self-nanoemulsifying drug delivery system, amorphous microspheres and crystalline microspheres. **International Journal of Nanomedicine**, v. 16, p. 5797-5810, 2021. <https://doi.org/10.2147/IJN.S324206>

KIM, Y. K. *et al.* Clinical efficacy of sildenafil-loaded transdermal system in patients with pulmonary. **Journal of Controlled Release**, v. 15, n. 34, p. 345-253, 2018.

KIM, T. H.; SHIN, S.; JEONG, S. W.; LEE, J. B.; SHIN, B. S. Physiologically relevant in vitro-in vivo correlation (IVIVC) approach for sildenafil with site-dependent dissolution. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 6, p. 251, 2019. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11060251>

KOBAYASHI, M. *et al.* A sudden cardiac death induced by sildenafil and sexual activity in an HIV patient with drug interaction, cardiac early repolarization, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **International Journal of Cardiology**, v. 179, p. 421-423, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.090>

KUMAR, R. *et al.* Plasticizers: An overarching component in pharmacokinetics of polymeric matrix systems. **Current Drug Delivery**, v. 16, n. 1, p. 5-17, 2019.

LEE, T. W.; BOERSEN, N. A.; YANG, G.; HUI, H. W. 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. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.807279>

LEWIS, D. H. **Controlled release of drugs from tablets**. Boca Raton: CRC Press, 1990.

LI, J. *et al.* Biodegradable polymers as matrix systems for controlled drug delivery. **Journal of Biomaterials Science**, v. 31, n. 18, p. 2318-2340, 2020.

LI, L. L. *et al.* Simultaneous determination and quantification of sildenafil and its active metabolite in human plasma using LC-MS/MS method. **Biomedicine & Chromatography**, v. 34, n. 10, p. e4927, 2020. <https://doi.org/10.1002/bmc.4927>

LIMA, T. E.; BONADIO, A. C.; NUNES, P. L. P.; BOLETA-CERANTO, D. C. F. Hipertensão arterial: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 16417-16427, 2021. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-158>

LIN, S. Y.; LIN, K. H.; LI, M. J. Formulation design of double-layer in the outer shell of dry-coated tablet to modulate lag time and time-controlled dissolution function: studies on micronized ethylcellulose for dosage form design (VII). **AAPS Journal**, v. 6, n. 3, p. e17, 2004. <https://doi.org/10.1208/aapsj060317>

LOPEZ, F. L.; ERNEST, T. B.; TULEU, C.; GUL, M. O. Formulation approaches to pediatric oral drug delivery: benefits and limitations of current platforms. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 12, n. 11, p. 1727-1740, 2015. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1060218>

LOU, J. *et al.* Advances in oral drug delivery systems: challenges and opportunities. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 484, 2023. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020484>

LOWE, J. T. Controlled-release sildenafil citrate pellets: A promising approach for erectile dysfunction treatment. **Journal of Controlled Release**, v. 298, p. 115-127, 2019.

MA, H. *et al.* Structure-activity relationship of propylene glycol alginate sodium sulfate derivatives for blockade of selectins binding to tumor cells. **Carbohydrate Polymers**, v. 210, p. 225-233, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.024>

MACASOI, C.; MELTZER, V.; STANCULESCU, I.; ROMANITAN, C. Binary mixtures of meloxicam and L-tartaric acid for oral bioavailability modulation of pharmaceutical dosage forms. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 15, n. 4, p. 104, 2024. <https://doi.org/10.3390/jfb15040104>

MAGHSOODI, M.; ASGHARI, F.; NOKHODCHI, A. New insight into acidifier-induced enhancement of dissolution of weakly basic drug, dipyridamole. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 18, p. 1626–1637, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12247-023-09730-9>

MALKAWI, R.; MALKAWI, W. I.; AL-MAHMOUD, Y.; TAWALBEH, J. Current trends on solid dispersions: past, present, and future. **Advances in Pharmacological Sciences**, v. 2022, p. 5916013, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5916013>

MARTINS, I. P.; ALVES, P. M.; FERREIRA, I. M. Polímeros biodegradáveis para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 621-632, 2009.

MAŠKOVÁ, E.; KUBOVÁ, K.; RAIMI-ABRAHAM, B. T.; VLLASALIU, D.; VOHLÍDALOVÁ, E.; TURÁNEK, J.; MAŠEK, J. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug

delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 324, p. 695-727, 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.045>

MAZZOCATO, C. *et al.* Formulation and evaluation of taste-masked sublingual tablets of sildenafil citrate. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 10, p. 1680-1690, 2018.

MCGOON, M. D. *et al.* Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 25, p. D51-D59, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.023>

McLAUGHLIN, V. V.; SHAH, S. J.; SOUZA, R.; HUMBERT, M. Management of pulmonary arterial hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 18, p. 1976-1997, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.540>

MENG, F.; GALA, U.; CHAUHAN, H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 41, n. 9, p. 1401-1415, 2015.
<https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1018274>

MISHRA, C. B.; TIWARI, M.; SUPURAN, C. T. Progress in the development of human carbonic anhydrase inhibitors and their pharmacological applications: Where are we today? **Medical Research Reviews**, v. 40, n. 6, p. 2485-2565, 2020.
<https://doi.org/10.1002/med.21713>

MOSCHOS, M. M.; NITODA, E. Pathophysiology of visual disorders induced by phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 3407-3413, 2016.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S118015>

NAIR, V. K.; KUMAR, R.; NAIR, G. K. Controlled release of antihypertensive drugs from mucoadhesive buccal patches. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 1, p. 91-99, 2010.

National Center for Biotechnology Information – NCBI. **PubChem Compound Summary for CID 135413523, Sildenafil Citrate**. Bethesda: National Library of Medicine, 2024. Disponível em:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sildenafil-Citrate>. Acesso em: 17 fev. 2024.

NICHOLS, D. J.; MUIRHEAD, G. J.; HARNESS, J. A. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, Suppl. 1, p. 5S-12S, 2002. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.00027.x>

NOKHODCHI, A.; RAJA, S.; PATEL, P.; ASARE-ADDU, K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. **Bioimpacts**, v. 2, n. 4, p. 175-187, 2012. <https://doi.org/10.5681/bi.2012.027>

OLSCHEWSKI, H. *et al.* Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. **Respiratory Medicine**, v. 104, n. 5, p. 731-740, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.01.008>

OURANIDIS, A. *et al.* Sildenafil 4.0 - Integrated synthetic chemistry, formulation and analytical strategies effecting immense therapeutic and societal impact in the fourth industrial era. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 4, p. 365, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14040365>

PAREEK, S.; OMRAY, A.; KOLI, A. R. InstaSpheres TA (Tartaric acid) as functional starter core for extended release formulations. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101262, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101262>

PATEL, V. F. *et al.* Hydrophilic matrices for oral controlled release drug delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 9, p. 1399-1416, 2018.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000400002>.

PREETI, S. S. *et al.* Nanoemulsion: an emerging novel technology for improving the bioavailability of drugs. **Scientifica**, v. 2023, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/6640103>

PROVENZA, N.; CALPENA, A. C.; MALLANDRICH, M.; HALBAUT, L.; CLARES, B. Design and physicochemical stability studies of paediatric oral formulations of sildenafil. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 460, n. 1-2, p. 234-239, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.006>

RAMTOOLA, Z.; CATIBUSIC, A.; AMEEN, H.; CULLEN, S.; BARLOW, J. W. Evaluation of the type and frequency of extemporaneous formulations dispensed in hospital and community pharmacies. **Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy**, v. 12, p. 100380, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100380>

RASHID, J. *et al.* Inhaled sildenafil as an alternative to oral sildenafil in the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). **Journal of Controlled Release**, v. 250, p. 96-106, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.003>

RASHMITHA, N. M.; SOMASHEKHAR, C. N.; MANI, T. T. Pellets and pelletization: review. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 10, p. 1570-1580, 2018.

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. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.00>

REINHOLD, H.; SCHWARZ, A.; SCHMIDT, P. C. Drug delivery from microparticles prepared by spray drying. **Journal of Microencapsulation**, v. 25, n. 1, p. 105-126, 2008.

RHEE, S. J.; SHIN, S. H.; OH, J.; JUNG, Y. H.; CHOI, C. W.; KIM, H. S.; YU, K. S. Population pharmacokinetic analysis of sildenafil in term and preterm infants with pulmonary arterial hypertension. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 7393, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11038-6>

ROBERTS, M.; KHAN, S. Economic evaluation of controlled-release sildenafil citrate pellets for erectile dysfunction treatment. **International Journal of Health Economics and Management**, v. 20, n. 3, p. 315-328, 2020.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2021.

RUOPP, N. F.; COCKRILL, B. A. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review. **JAMA**, v. 327, n. 14, p. 1379-1391, 2022. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>

SALLAM, M. A.; EL-GIZAWY, S. A.; ABDELBAR, A. A.; ABD-ELBAR, A. Development and evaluation of sildenafil citrate transdermal patches for the treatment of pulmonary arterial hypertension. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 52, p. 248-255, 2019.

SHAHIN, H. I. *et al.* Design and evaluation of novel inhalable sildenafil citrate spray-dried microparticles for pulmonary arterial hypertension. **Journal of Controlled Release**, v. 302, p. 126-139, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.03.029>

SHAHIN, H.; VINJAMURI, B. P.; MAHMOUD, A. A.; MANSOUR, S. M.; CHOUGULE, M. B.; CHABLANI, L. Formulation and optimization of sildenafil citrate-loaded PLGA large porous microparticles using spray freeze-drying technique: A factorial design and in-vivo pharmacokinetic study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 597, p. 120320, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120320>

SHEU, M. T.; HSIEH, C. M.; CHEN, R. N.; CHOU, P. Y.; HO, H. O. Rapid-onset sildenafil sublingual drug delivery systems: in vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic studies in rabbits. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2774-2781, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.01.015>

SHIH, C. Y.; CHEN, C. Y.; LIN, H. T.; LIAO, Y. J.; LIANG, Y. J. Oral bioavailability and pharmacokinetics of sildenafil orally disintegrating tablets under various gastric

ph levels following administration of omeprazole in rats. **Life**, v. 13, n. 11, p. 2126, 2023. <https://doi.org/10.3390/life13112126>

SINGH, B. N.; KIM, K. H. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. **Journal of Controlled Release**, v. 63, n. 3, p. 235-259, 2000. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(99\)00204-7](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(99)00204-7)

SINGH, A.; VAN DEN MOOTER, G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 27-50, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.010>

SINGH, J.; GARG, R.; GUPTA, G. D. Enhancement of solubility of lamotrigine by solid dispersion and development of orally disintegrating tablets using 3(2) full factorial design. **Journal of Pharmacy**, v. 2015, p. 828453, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/828453>

SIMONNEAU, G. *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 1, p. 1801913, 2019. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>

SIRISHA, V. R.; SURESH, K.; VIJAYASREE, K.; DEVANNA, N.; MURTHY, P. N. Recent advances in pelletization techniques - A review. **International Journal of Pharmaceutics, Sciences Review and Research**, v. 27, n. 39, p. 217-223, 2014.

SMITH, R. W. *et al.* Long-acting sildenafil citrate pellets for erectile dysfunction: Simplifying treatment regimen and enhancing patient adherence. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 580, p. 119231, 2020.

SON, S. M.; PARK, S. J.; LEE, H.; SIDDIQI, F.; LEE, J. E.; MENZIES, F. M.; RUBINSZTEIN, D. C. Leucine signals to mTORC1 via its metabolite acetyl-coenzyme A. **Cell Metabolism**, v. 29, n. 1, p. 192-201.e7, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.013>

SONG, H. Y.; YANG, W.; ZHANG, Y.; LI, H. J.; LI, H. Preparation and evaluation of sildenafil citrate transdermal patches for improving bioavailability and avoiding hepatic first-pass metabolism. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 46, n. 6, p. 583-592, 2016.

SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. New York: Marcel Dekker Inc., 2007.

TAICHMAN, D. B. *et al.* Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. **Chest**, v. 146, n. 2, p. 449-475, 2014. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0793>

TEKADE, A. R.; YADAV, J. N. A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. **Advances in**

Pharmaceutical Bulletin, v. 10, n. 3, p. 359-369, 2020.
<https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>

VO, C. L.; PARK, C.; LEE, B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 799–813, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>

VERNON, B.; WEGNER, M. Controlled release. *In*: WNEK, G. E.; BOWLIN, G. L. (Ed.). **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. p. 384-391.

WILLIAM, M. B.; ALI, M.; FARGHALY, H.; EL-FAHAM, T. Effectiveness and short-term survival associated with adding sildenafil to conventional therapy in the management of children with pulmonary hypertension. **Progress in Pediatric Cardiology**, v. 56, n. 101168, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pppedcard.2019.101168>

WOO, J. H. *et al.* Polyelectrolyte-based solid dispersions for enhanced dissolution and pH-independent controlled release of sildenafil citrate. **Heliyon**, v. 9, e23091, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23091>

YAN, J.; PENG, X.; CAI, Y.; CONG, W. Development of facile drug delivery platform of ranibizumab fabricated PLGA-PEGylated magnetic nanoparticles for age-related macular degeneration therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 183, p. 133-136, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.04.033>

YANG, X.; CUI, Y.; ZHANG, X.; LIU, X.; WANG, X. Development of a transdermal patch containing sildenafil citrate using response surface methodology. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 1, p. 129-136, 2019.

ZHANG, L. *et al.* Sustained therapeutic efficacy of budesonide-loaded chitosan swellable microparticles after lung delivery: Influence of in vitro release, treatment interval and dose. **Journal of Controlled Release**, v. 283, p. 163-174, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.031>

ZHANG, X.; XING, H.; ZHAO, Y.; MA, Z. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 74, 2018.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030074>

ZHANG, Y.; LI, X. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in rats. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 34, n. 10, p. 1744-1750, 2006.

ZHANG, Y.; ZHANG, J. Drug delivery systems based on pellets: A review. **Drug Delivery**, v. 25, n. 1, p. 156-174, 2018.