

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

ANDRESSA REIS GUIMARÃES TEIXEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FLUCONAZOL COM O  
USO DA TÉCNICA DE *HOT MELT EXTRUSION* – (HME).**

ANDRESSA REIS GUIMARÃES TEIXEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FLUCONAZOL COM O  
USO DA TÉCNICA DE *HOT MELT EXTRUSION* – (HME).**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade de  
Brasília, Faculdade de Ceilândia  
como requisito parcial para obtenção  
de grau Farmacêutico.

Orientador (a): Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Livia Cristina Lira de Sá Barreto


Brasília, 2016

ANDRESSA REIS GUIMARÃES TEIXEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FLUCONAZOL COM O  
USO DA TÉCNICA DE *HOT MELT EXTRUSION* – (HME).**

Brasília, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**COMISSÃO EXAMINADORA**

Livia Cristina Lira de Sá Barreto  
Profª Adjunta do Curso de Farmácia   
Campus Ceilândia  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB



---

**Orientador (a): Drª. Livia Cristina Lira de Sá Barreto  
(FCE /Universidade de Brasília)**

---

**Farmacêutica: Lorena Freitas Barros Malaquias  
Universidade de Brasília - UnB**

---

**Farmacêutica: Ludmila Alvim Gomes Pinho  
Universidade de Brasília - UnB**

Brasília, 2016

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter sido fiel e companheiro durante todos esses anos de muito trabalho e por ter me concedido sabedoria e muita força para vencer todos os obstáculos que enfrentei na vida.

Um carinho especial e dedicação à minha mãe, Edneila, que foi uma grande guerreira e sempre acreditou na minha capacidade, foi e sempre será o grande amor da minha vida.

Ao meu Pai, Fernando e a minha madrasta Josélia por suas orações e pelo apoio incondicional. As minhas irmãs Maysa e Giovana, e ao meu cunhado Thiago, por acreditarem em mim, investirem e sonharem comigo todos os dias na realização desta conquista.

Aos meus tios e tias de Brasília, meus queridos primos e amigos que ganhei, por tudo que fizeram por mim, me acolhendo e acreditando no meu sucesso profissional.

À minha digníssima orientadora, Livia Cristina, por acreditar em mim e investir no meu potencial durante todos estes anos de amizade e muito trabalho.

A querida amiga Lorena Malaquias, por todos os ensinamentos compartilhados durante este último ano, inspiração de farmacêutica na minha vida, obrigada por doar o seu tempo e me auxiliar na construção deste trabalho.

Aos meus melhores amigos, Ayalla e Wallisson Luan, por compartilharem comigo grandes momentos da minha vida, pela torcida, pelas risadas e por todos os abraços e conselhos que recebi de vocês.

Aos amigos do LTMAC, por todo o carinho e pelos ensinamentos que me proporcionaram ao longo deste período, em especial aos queridos: Natane, Breno, Mairinha, Ricardo, Maíra, Heidi e Felipe.

Por fim, a Universidade de Brasília, e aos docentes que permitiram a minha formação como pessoa e como profissional; aos amigos que ganhei na universidade, meus sinceros agradecimentos por todo o período de vivência e aprendizado.

TEIXEIRA, A.R.G.

Desenvolvimento de dispersões sólidas de fluconazol com o uso da técnica de *Hot Melt Extrusion* – (HME) / Andressa Reis Guimarães Teixeira, 2016.

Total de folhas: 57 f.

Orientador (a): Dr<sup>a</sup>. Livia Cristina Lira de Sá Barreto. Trabalho de Conclusão de Curso- Universidade Federal de Brasília. UnB, Brasília, 2016.

1. Dispersões sólidas; 2. Hot Melt Extrusion. I Universidade de Brasília; II Faculdade de Ceilândia.

## LISTA DE ABREVIATURAS

FLZ: Fluconazol

DS: Dispersões Sólidas

HME: *Hot Melt Extrusion*

Tg ou Tm: Temperatura de transição vítrea

HPC: Hidroxipropilcelulose

PVP: Polivinilpirrolidona

KEF: Klucel™ EF

KELF: Klucel™ ELF

$\lambda$ : Comprimento de onda

°C: Graus Celsius

rpm: Rotações por minuto

HCL: Ácido Clorídrico

CV (%): Coeficiente de variação

*cf*: Confira

## LISTA DE FIGURAS E QUADROS

<b>Figura 01.</b> Representação da estrutura química do Fluconazol. Fonte: (Chemical structure of fluconazole, 2016).....	14
<b>Figura 02.</b> Representação da organização molecular de fármacos em dispersões sólidas. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	15
<b>Figura 03.</b> Classificação esquemática das dispersões sólidas. Fonte: (adaptada de VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).....	16
<b>Figura 04.</b> Termoextrusora (HAAKE MiniCTW) em escala laboratorial. Fonte: POP - Operação, manutenção e limpeza da Termoextrusora (HAAKE MiniCTW) do Laboratório (LTMAC)/UnB/FS; e adaptada de (MANIRUZZAMAN et al.,2012).....	23
<b>Figura 05.</b> Obtenção de Dispersão Sólida (DS) a partir da técnica de Hot-Melt Extrusion (HME) Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	24
<b>Figura 06.</b> Visão geral do processo de HME e principais parâmetros envolvidos na técnica. Fonte: (adaptada de ASHLAND, 2013).....	25
<b>Figura 07.</b> Requerimentos básicos para a escolha de polímeros que devem ser utilizados na técnica de HME. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	27
<b>Figura 08.</b> Estrutura química da hidroxipropilcelulose. Fonte: (ASHLAND, 2012).....	28
<b>Figura 09.</b> Estrutura química do Plasdone <sup>TM</sup> S-630. Fonte: (ASHLAND, 2013).....	30
<b>Figura 10.</b> Espectro de absorção na região do UV/Vis de uma solução de FLZ em HCL 0,1 M a 200 µg/mL. Faixa de Varredura: 200 a 400 nm. Fonte: Elaborado pelo autor.....	39
<b>Figura 11.</b> Representação Gráfica da curva analítica obtida para o FLZ por espectroscopia no UV/Vis.....	40
<b>Figura 12.</b> Perfil de liberação das DS x formulação de mercado x princípio ativo.....	42

<b>Figura 13.</b> Termogramas de DSC do FLZ, Klucel EF (KEF), suas misturas físicas e da DS obtida por HME.....	44
<b>Figura 14.</b> Termogramas de DSC do FLZ, Klucel ELF (KELF), suas misturas físicas e da DS obtida por HME.....	45
<b>Figura 15.</b> Termogramas de DSC do FLZ, Plasdane S-630, suas misturas físicas e da DS obtida por HME.....	45
<b>Figura 16.</b> Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).....	47
<b>Figura 17.</b> Fotografias obtidas em estereomicroscópio do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).....	53
<b>Figura 18.</b> Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do KELF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KELF+ FLZ) (D).....	48
<b>Figura 19.</b> Fotografias obtidas em estereomicroscópio do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).....	48
<b>Figura 20.</b> Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do Plasdane (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (Plasdane + FLZ) (D).....	49
<b>Figura 21.</b> Fotografias obtidas em estereomicroscópio do Plasdane (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (Plasdane +FLZ) (D).....	49
<b>Quadro 01.</b> Classificação de DS de acordo com seu arranjo molecular. Fonte: (adaptado de DHIRENDRA et al., 2009).....	18
<b>Quadro 02.</b> Vantagens e desvantagens de algumas técnicas de preparo de DS. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	20
<b>Quadro 03.</b> Desafios enfrentados pelas indústrias farmacêuticas na produção de medicamentos e soluções encontradas com o uso de HME. Fonte: (adaptado de KOLTER et al., 2012).....	21
<b>Quadro 04.</b> Principais vantagens de extrusoras com dupla-rosca e mono-rosca. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	26
<b>Quadro 05.</b> Aspecto das dispersões sólidas de FLZ elaboradas por HME....	38



<b>Quadro 06.</b> Resultados de absorvâncias de amostras somente com o FLZ e em presença dos polímeros (KEF, KELF e Plasdone).....	41
<b>Quadro 07.</b> Doseamento das DS de FLZ obtidas por HME.....	42

## RESUMO

O fluconazol (FLZ) é um antifúngico azólico com amplo espectro de ação, disponível atualmente no mercado para uso oral e parenteral. A elaboração de uma dispersão sólida (DS) desse fármaco pode melhorar sua aplicabilidade e desempenho terapêutico. Entre as tecnologias existentes para obtenção de DS, a termoextrusão (*hot melt extrusion*- HME) tem-se destacado como um método eficiente e vantajoso. O presente trabalho teve por objetivo desenvolver DS à base de FLZ com o uso de HME. Foram elaboradas três DS de FLZ com os polímeros Plasdone, Klucel EF ou ELF na proporção de 1:1 (fármaco: polímero), em Termoextrusora (HAAKE MiniCTW). As DS foram submetidas a ensaios organolépticos (cor e aspecto), doseamento, validação parcial do método de quantificação do fármaco, perfil de dissolução, análises de calorimetria diferencial (DSC) e morfológica (microscopia óptica e MEV). Todos os sistemas apresentaram aspecto translúcido, porém as DS contendo KEF ou KELF apresentaram coloração levemente amarela. O teor de FLZ presente nas DS foi próximo ao teórico de 50% (proporção 1:1). A liberação de FLZ a partir dos sistemas contendo KELF ou Plasdone foi mais rápida que a formulação com KEF, apresentando esta liberação mais sustentada. O método de doseamento atendeu aos parâmetros de validação avaliados (linearidade e seletividade), permitindo a quantificação de FLZ. Os resultados de DSC e microscopia confirmaram que o processo de extrusão promove uma interação do fármaco com o polímero e que essa interação interfere nas características cristalinas do fármaco e isso depende do polímero a ser utilizado. Sendo assim, a utilização de HME ofereceu significativa vantagem tecnológica, se mostrando uma oportunidade para o desenvolvimento de formulações de FLZ em matrizes poliméricas.

Palavras-Chaves: Dispersões sólidas, Fluconazol, Hot Melt Extrusion, Polímeros.

## ABSTRACT

Fluconazole (FLZ) is an antifungal azole with a broad spectrum of action, currently available in the market for oral and intravenous. The preparation of a solid dispersion (SD) of this drug can improve its applicability and therapeutic performance. Among the existing technologies to obtain SD, Hot Melt Extrusion (HME) has emerged as an efficient and advantageous method. This study aimed to develop a SD with FLZ using HME. It was prepared three DS with FLZ and the polymers Plasdone, Klucel EF or ELF in the ratio 1: 1 (drug: polymer) in a twin screw extruder (HAAKE MiniCTW). The SD were subjected to organoleptic tests (color and appearance), dosing, partial validation of the drug quantification method, dissolution, analysis of differential scanning calorimetry (DSC), and morphological (optical microscopy and MEV). All systems showed translucent appearance, but the SD containing KEF or KELF were yellow. The present FLZ content in SD were all close the theoretical of 50% (1: 1). The release of FLZ from systems containing KELF or Plasdone was faster than the formulation KEF that showed slower release profile. The dosing method attended the validation criteria (linearity and selectivity), allowing quantitation of FLZ. The results of DSC and microscopy confirmed that the extrusion process promotes an interaction of the drug with the polymer and that this interaction interferes in the crystalline characteristics of the drug and this depends on the polymer being used. The use of HME offered significant technological advantage, showing an opportunity for the development of FLZ formulations in polymeric matrices.

**Keywords:** Solid dispersions, Fluconazole, Hot Melt Extrusion, Polymers.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
<b>1.1 O Fluconazol, suas características físico-químicas e farmacológicas.....</b>	<b>13</b>
<b>1.2 Dispersões sólidas.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3 <i>Hot melt extrusion</i> (HME) - tecnologia inovadora no preparo de dispersões sólidas.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4 Aplicações de polímeros na técnica de HME.....</b>	<b>27</b>
1.4.1. Hidroxipropilcelulose (KLUCEL™).....	28
1.4.2. Copovidona (PLASDONE™ S-630).....	29
2. JUSTIFICATIVA.....	31
3. OBJETIVOS.....	32
<b>3.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>32</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>32</b>
4. METODOLOGIA.....	33
<b>4.1. Materiais.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2. Preparo das dispersões sólidas.....</b>	<b>33</b>
<b>4.3. Desenvolvimento e validação do método de quantificação....</b>	<b>34</b>
4.3.1. Linearidade.....	34
4.3.2. Seletividade.....	35
<b>4.4. Doseamento das dispersões sólidas.....</b>	<b>35</b>
<b>4.5. Perfil de dissolução.....</b>	<b>36</b>
<b>4.6. Estudo termoanalítico (DSC).....</b>	<b>36</b>
<b>4.7. Análise morfológica ( Microscopia óptica e Microscopia eletrônica por varredura - MEV).....</b>	<b>37</b>
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
<b>5.1. Aspecto dos extrusados.....</b>	<b>38</b>
<b>5.2. Desenvolvimento e validação do método de quantificação....</b>	<b>39</b>
<b>5.2.1. Determinação do comprimento de onda de absorção máxima do FLZ.....</b>	<b>39</b>
5.2.2. Linearidade.....	40
5.2.3. Seletividade.....	41
<b>5.3. Doseamento das dispersões sólidas.....</b>	<b>41</b>
<b>5.4. Perfil de dissolução.....</b>	<b>42</b>
<b>5.5. Estudo termoanalítico (DSC).....</b>	<b>43</b>
<b>5.6. Análise morfológica (Microscopia óptica e MEV).....</b>	<b>46</b>
6. CONCLUSÃO.....	50
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

## 1. INTRODUÇÃO

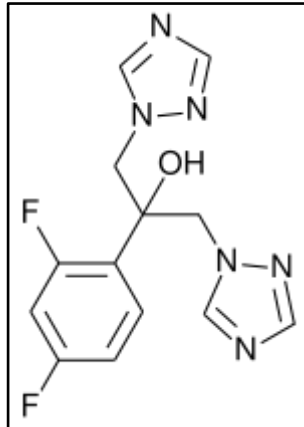
### 1.1 O Fluconazol, suas características físico-químicas e farmacológicas

Os antifúngicos azólicos são uma classe de medicamentos considerados eficazes no tratamento das infecções fúngicas sistêmicas e superficiais. Estes fármacos atuam interferindo nas atividades do citocromo P450, diminuindo assim a síntese do ergosterol, principal esterol da membrana citoplasmática dos fungos (GOODMAN E GILMAN, 2010).

Dentre os antifúngicos azólicos existentes, destaca-se o fluconazol (FLZ), um fármaco pertencente ao grupo dos triazóis e utilizado para o tratamento de diversas micoses, sendo indicado principalmente para Candidíase e a Criptococose (GOODMAN E GILMAN, 2010). O FLZ tem amplo espectro de ação, sendo efetivo contra alguns microorganismos como a *Candida spp.* e *Cryptococcus neoformans*. Além disso, possui vantagens clínicas e microbiológicas como a baixa toxicidade e um bom perfil de segurança (FROMTLING, 1988).

O FLZ é descrito como um pó branco, ou quase branco, inodoro, e que facilmente é solúvel em metanol, etanol e acetona. Exibe faixa de fusão de 138° C a 140°C e baixa massa molecular (MM 306,27 Da) (BRASIL, 2010). No Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), se classifica como um fármaco de classe III, ou seja, que apresenta baixa permeabilidade e alta solubilidade aquosa (GRATIERI, 2010). Apresenta a seguinte fórmula molecular:  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ ; e sua nomenclatura IUPAC corresponde a  $\alpha$ -(2,4-Difluorfenil)- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol (cf. Figura 01) (BRASIL, 2010).

Atualmente, encontra-se disponível para uso oral e parenteral, com doses que variam de 50 a 800 mg com posologia de 1 vez/ dia, tanto para administração oral quanto intravenosa (GOODMAN E GILMAN, 2010).



**Figura 01.** Representação da estrutura química do Fluconazol. Fonte: Chemical structure of fluconazole, 2016.

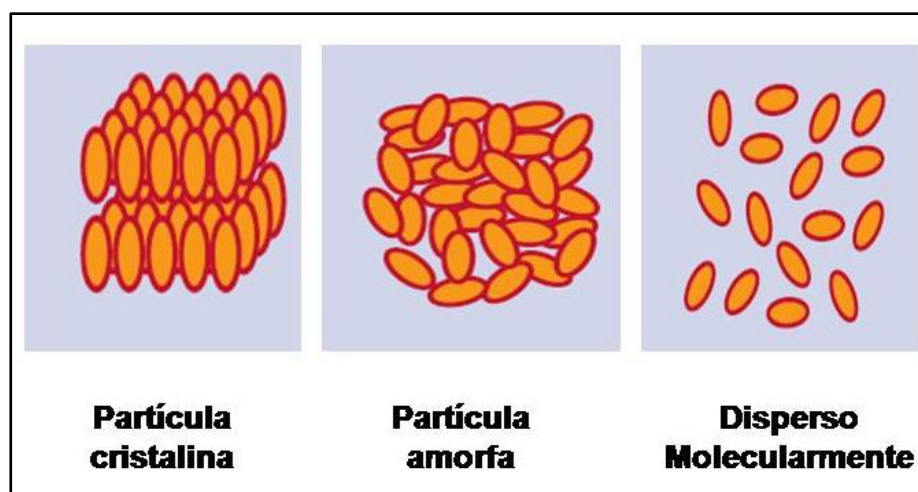
## 1.2 Dispersões sólidas

Nos últimos anos, vários sistemas de administração de fármacos surgiram com o intuito de aumentar a estabilidade, modelar a cinética de liberação e melhorar a absorção de fármacos (ALVES, 2010). Dentre as estratégias tecnológicas utilizadas pela indústria farmacêutica para o desenvolvimento de novos medicamentos, encontram-se as dispersões sólidas. Essas formulações inovadoras apresentam-se como uma alternativa eficaz para aperfeiçoar as características físico-químicas e farmacotécnicas de fármacos, propiciando vantagens que proporcionam a melhoria de aspectos importantes relacionados com a estabilidade, a solubilidade em água, perfil de dissolução, permeabilidade através do trato gastrointestinal e biodisponibilidade (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Tais fatores podem vir a otimizar a eficácia terapêutica do fluconazol contribuindo para a obtenção de uma forma farmacêutica diferenciada com relação às formas farmacêuticas convencionais, através de uma técnica simples e de baixo custo para as indústrias farmacêuticas (ALVES et al., 2012).

As dispersões sólidas (DS) são formas farmacêuticas em que um ou mais componentes farmacologicamente ativos são dispersos em um matriz/carreador no estado sólido, biologicamente inerte e geralmente hidrofílico (PEREIRA, 2012). A matriz pode ser cristalina ou amorfa e o

fármaco pode ser disperso molecularmente, em partículas cristalinas ou amorfas (cf. Figura 02) (JANSSENS et al., 2008).



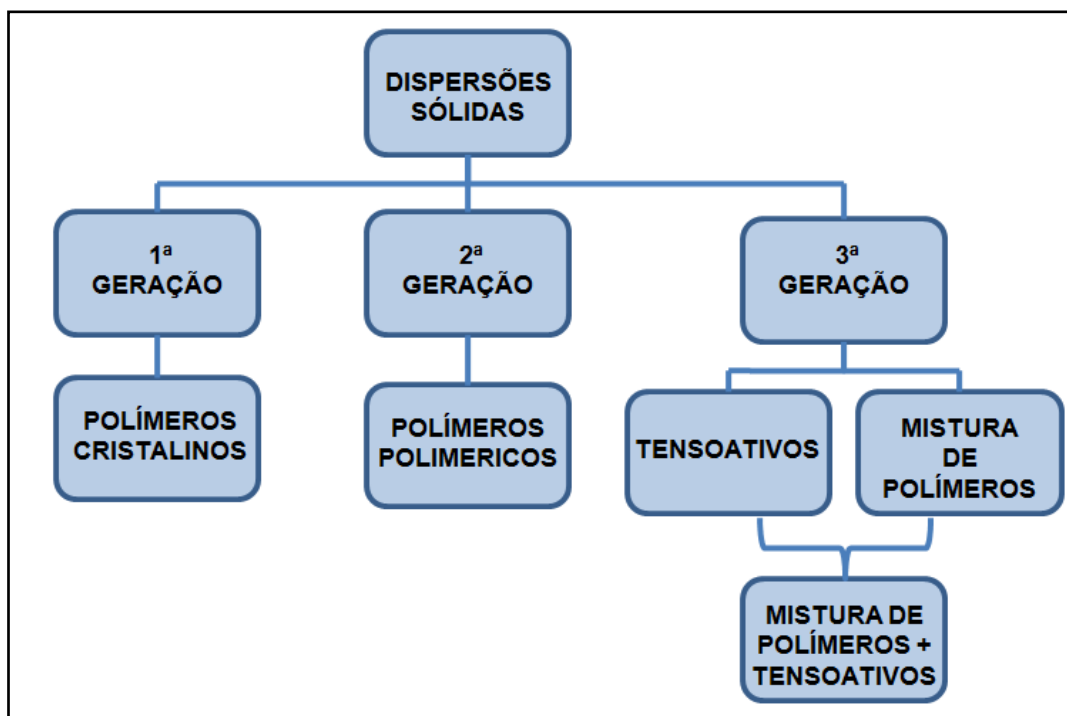
**Figura 02.** Representação da organização molecular de fármacos em dispersões sólidas.  
Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).

As DS apresentam diversas vantagens e aplicações farmacêuticas, sendo as mais destacadas: distribuição homogênea e uniforme do fármaco no estado sólido, aumento da estabilidade de fármacos instáveis, possibilidade de produção de formulações com liberação prolongada do fármaco (ALMEIDA, 2009), melhoria da solubilidade e consequente aumento da taxa de dissolução, assim como a modulação da ação terapêutica e da permeabilidade do fármaco através das membranas absorptivas (JANSSENS et al., 2008; LIMA et al., 2008).

As DS também têm sido usadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão, além de reduzir efeitos colaterais e mascarar sabores desagradáveis (SHARMA & JAIN, 2011).

Os primeiros relatos acerca de DS foram constatados a partir da década de 60. Nesse período, a primeira geração de DS foi descrita por Sekiguchi e Obi, que estudaram uma formulação de misturas eutéticas de fármacos e carreadores cristalinos, altamente hidrofílicos (cf. Figura 03). Estes carreadores incluíam uréia e açúcares, e possibilitavam a formação de DS cristalinas. Observou-se a melhora da taxa de dissolução do fármaco, e, por consequência, de sua biodisponibilidade (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Entretanto, logo verificou-se que as DS cristalinas por serem mais estáveis termodinamicamente não promoviam a liberação do fármaco com toda a rapidez desejada (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).



**Figura 03.** Classificação esquemática das dispersões sólidas. Fonte: (adaptada de VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007)

Sendo assim, surgiu a segunda geração de DS que passou a fazer o uso de polímeros amorfos, ao invés de carreadores cristalinos. Dessa forma, observou-se que a obtenção de DS poderia ser mais eficaz quando obtida no estado amorfo, pois foram confirmadas vantagens em relação ao aumento de solubilidade (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Os carreadores poliméricos têm sido então muito utilizados para o preparo de DS, principalmente devido à capacidade de originarem as dispersões sólidas amorfas, que se caracterizam pela presença do fármaco molecularmente disperso de forma irregular. Como exemplo desses polímeros, pode-se citar os sintéticos como a polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol (PEG) e polimetacrilados; e os naturais, que são basicamente os derivados de celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose e hidroxipropilcelulose (CIRRI et al., 2004).



Já o surgimento da terceira geração de DS veio com o intuito de contornar o problema da recristalização de fármacos no estado amorfo, que, apesar de proporcionarem uma rápida dissolução em comparação à sua estrutura cristalina, acabam não sendo fisicamente estáveis, sendo possível o retorno ao estado cristalino a qualquer momento de sua utilização (ALVES et al., 2012).

Com isso, surgiu a terceira geração que demonstrou que a solubilidade das DS poderia ser aumentada com o emprego de agentes emulsionantes, justificando-se, portanto, a utilização de tensoativos ou de uma mistura de polímeros amorfos e tensoativos como carreadores. O desenvolvimento desta geração de DS veio a favorecer ainda mais a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, além de assegurar a estabilidade das DS, impedindo a recristalização do fármaco (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Recentemente, várias tentativas de investigar o arranjo molecular das DS têm sido realizadas para diferenciar o material amorfo do cristalino (FRIZON, 2011). O estado físico das DS é totalmente dependente de seu método de preparo, das propriedades físico-químicas da matriz e do fármaco, assim como de suas interações e pela uniformidade da distribuição do fármaco na matriz (JANSSENS et al., 2007). Com base em seu arranjo molecular, seis tipos diferentes de DS podem ser distinguidos, conforme demonstrado no quadro 01 (DHIRENDRA et al., 2009).

Classificação DS		Matrix*	Fármaco*	Observações	Nº de fases
I	Eutética	C	C	Primeira dispersão sólida preparada	2
II	Precipitados amorfos em matriz cristalina	C	A	Raramente encontrada	2
III	Soluções sólidas				
	Contínua vs. descontínua	C	M	Contínua: nunca preparada;	1 ou 2
	Substitucional vs. Intersticial	C	M	Intersticial: fármaco com limitada miscibilidade na matriz	1 ou 2
IV	Suspensão cristalina	A	C	Fármaco em forma de cristal disperso em matriz amorfa	2
V	Suspensão cristalina	A	A	Fármaco disperso na matriz como aglomerados amorfos, mas não molecularmente	2
VI	Solução cristalina	A	M	Fármaco disperso molecularmente por toda a matriz/polímero	1

**Quadro 01:** Classificação de DS de acordo com seu arranjo molecular.

\*A: Estado amorfo, C: Estado cristalino; M: Disperso molecularmente. Fonte: (adaptado de DHIRENDRA et al., 2009)

As DS dos tipos IV, V e VI se caracterizam por possuírem diferentes formas do fármaco disperso em matriz/polímeros amorfos. No caso das DS dos tipos IV e V, o fármaco apresenta limitada solubilidade no carreador. Dessa maneira, do ponto de vista molecular, o sistema é composto por duas fases. Enquanto que em DS do tipo VI, o fármaco e o polímero carreador são completamente miscíveis e solúveis, isso porque o fármaco é disperso molecularmente no polímero o que origina interações moleculares homogêneas entre eles, resultando em um sistema de fase única (KOLTER et al., 2012).

Sendo assim, para cada tipo de DS amorfa o comportamento de dissolução e de estabilidade acaba sendo diferente, principalmente àquelas que não possuem qualquer partícula cristalina em sua composição, como é o caso das DS dos tipos V e VI (DHIRENDRA et al., 2009).

De um modo geral, algumas explicações para o aumento da solubilidade e obtenção de melhor perfil de dissolução de um fármaco através de DS consistem na redução do tamanho de partícula do fármaco, que possuem efeito máximo no caso de DS do tipo VI; no aumento da área de

superfície, na melhora da molhabilidade do fármaco pelo polímero hidrofílico, mesmo na falta de um agente tensoativo compondo o sistema disperso; no aumento da porosidade, que vai depender das características do polímero carreador; na utilização de fármacos no estado amorfo, que como observado já provaram apresentar maior solubilidade com relação à forma cristalina e interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio entre fármaco e carreador (SINGH et al., 2010); (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Atualmente, DS dos tipos IV, V e VI são proeminentes quanto aos principais meios de preparação de DS que constituem basicamente nos métodos de fusão e evaporação do solvente (KOLTER et al., 2012); (YUSUKE et al., 2008).

A técnica de produção de DS por evaporação do solvente consiste na solubilização, ou suspensão, do fármaco e carreador em solvente orgânico, como etanol, clorofórmio e etc.; seguido por evaporação de solvente. Diversos processos podem ser utilizados para realizar a evaporação do solvente, dentre eles o aquecimento em placa aquecida, evaporação lenta à baixa temperatura, secagem a vácuo e *spray-drying*. (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

O método de fusão consiste na mistura do fármaco e carreador por meio do fenômeno de fusão. Os componentes são fundidos juntos, o sistema é depois resfriado, naturalmente em temperatura ambiente ou por cooler (SEKIGUCHI et al., 1961). Esse processo tem por finalidade dissolver e/ ou dispersar o fármaco no carreador. Após o resfriamento e solidificação, a mistura pode ser facilmente micronizada.

Dentre as técnicas de fusão mais recentes para a obtenção de DS, encontra-se a de *hot melt extrusion* (HME). Esse método vem se destacando como uma nova tecnologia na obtenção de sistemas inovadores de liberação de fármacos, tendo despertado atenção de pesquisadores na área farmacêutica nas últimas décadas (REPKA et al., 2008).

Outras técnicas também podem ser utilizadas para obtenção de DS, tais como *freeze drying* e fluido supercrítico. As tecnologias mais comuns e comprovadas para a fabricação de DS amorfas com suas vantagens e desvantagens estão descritas no quadro 02.

Tecnologias	Vantagens	Desvantagens
• Hot-melt extrusion	- Livre de Solvente; - Rapidez + Processo contínuo; - Baixo custo.	- Temperatura - Não viável para moléculas termossensíveis.
• Spray drying	- Processo rápido; - Tamanhos de partícula flexíveis.	- Resíduos de solventes; (temperatura) - Custo.
• Freeze drying	- Condições suaves.	- Resíduos de solventes; - Custo.
• Fluido Supercrítico	- Condições suaves.	- CO <sub>2</sub> tem limitada solubilidade; - Custo.

**Quadro 02.** Vantagens e desvantagens de algumas técnicas de preparo de DS.  
Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012)

### 1.3. *Hot melt extrusion* (HME) - tecnologia inovadora no preparo de dispersões sólidas.

Ao longo das últimas décadas o HME vem recebendo atenção crescente das indústrias farmacêuticas, sendo considerada como uma tecnologia inovadora na produção de DS (BREITENBACH, 2002). Entretanto, há muitos anos, já é bastante utilizada pelas indústrias de plásticos e de alimentos, tendo surgido na década de 1930 (KOLTER et al., 2012).

Na produção de novos medicamentos, HME vem se destacando como uma técnica viável para a preparação de DS de liberação imediata de fármacos, mas também para matrizes de diferentes naturezas para liberação sustentada, modificada e orientada (REPKA et al., 2007); (KOLTER et al., 2012). Sendo assim, HME é um método tecnológico promissor, para a produção de várias formas farmacêuticas, tais como comprimidos, cápsulas,

pellets, sistemas de distribuição transdérmicos, filmes e implantes (SINGHAL, 2011).

Embora permita a produção de uma grande variedade de sistemas farmacêuticos, o interesse por essa tecnologia vem aumentando e principalmente para a aplicação na área de fármacos pouco solúveis. Para essas moléculas, HME oferece uma oportunidade de aprimorar a sua dissolução e, conseqüentemente, solucionar o problema de baixa biodisponibilidade (ASHOUR et al.,2016). Além disso, HME oferece outras vantagens como ser um processo econômico, com menos etapas de produção, operação contínua e ambientalmente vantajoso por não utilizar solventes (SINGHAL, 2011). Dessa forma, HME se apresenta como uma alternativa atraente frente aos métodos convencionais de processamento e produção farmacêutica.

A seguir, (cf. Quadro 03) estão listados alguns dos desafios atuais enfrentados pelas indústrias farmacêuticas e que podem ser solucionados através da utilização do HME na fabricação de produtos farmacêuticos.

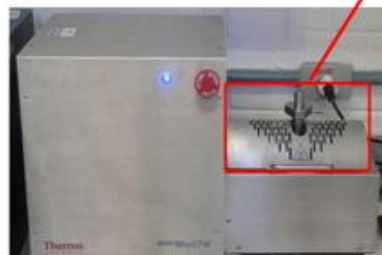
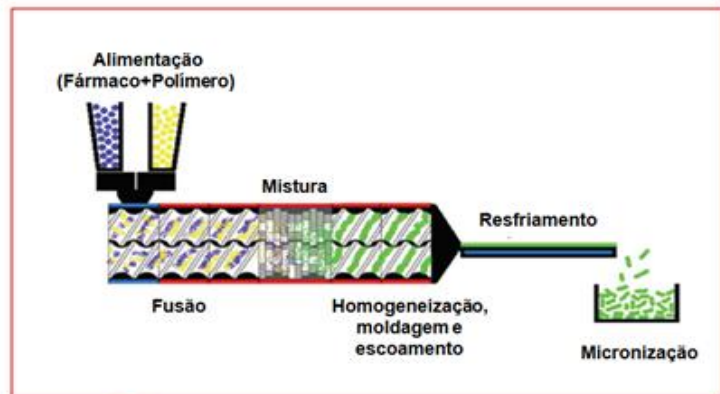
DESAFIOS	SOLUÇÃO COM HME
Baixa/não confiável biodisponibilidade devido à inadequada solubilidade do fármaco	Uso de HME para preparar soluções/dispersões sólidas. (dissolução melhorada)
Fármacos pouco estáveis durante o processamento por causa de hidrólise	Uso de HME como alternativa à granulação via úmida (sem estresse hidrolítico)
Liberação sustentada ou controlada não confiável	Uso de HME para preparar formulações de liberação sustentada ou controlada
Fraca estabilidade e tolerabilidade do fármaco no estômago	Uso de HME para preparar formulações entéricas
Sabor desagradável do fármaco	Uso de HME para mascarar o sabor desagradável do fármaco
Produção de filmes	Uso de HME para preparar strips orais ou emplastos dérmicos em um processo livre de solvente

**Quadro 03.** Desafios enfrentados pelas indústrias farmacêuticas na produção de medicamentos e soluções encontradas com o uso de HME. Fonte: (adaptado de KOLTER et al., 2012).

O princípio da técnica envolve a aplicação de aquecimento, pressão e mistura, para transformar os materiais diversos em um produto de forma e densidade uniforme, que é forçado a sair através de um orifício por meio da rotação de parafusos. (SINGHAL et al., 2011) Na técnica de produção de dispersões sólidas por HME, pretende-se superar a energia da rede cristalina do fármaco para transformá-lo em sua forma amorfa.

O fármaco e o polímero devem ser misturados e, subsequentemente fundidos para que ocorra a dispersão e/ou solubilização do fármaco no carreador (polímero). Através da aplicação de tensão de cisalhamento sobre o fármaco e o polímero, o processo acaba gerando energia por atrito para superar a rede cristalina do fármaco e suavizar o polímero (KOLTER et al., 2012).

O equipamento utilizado para obtenção de DS por HME é comumente denominado “termoextrusora” o qual pode ser constituído de rosca única ou dupla (REPKA et al., 2008). A seguir, (cf. Figura 04) está ilustrado o exemplo de uma termoextrusora em escala laboratorial HAAKE MiniCTW (Termo-Scientific -Alemanha).

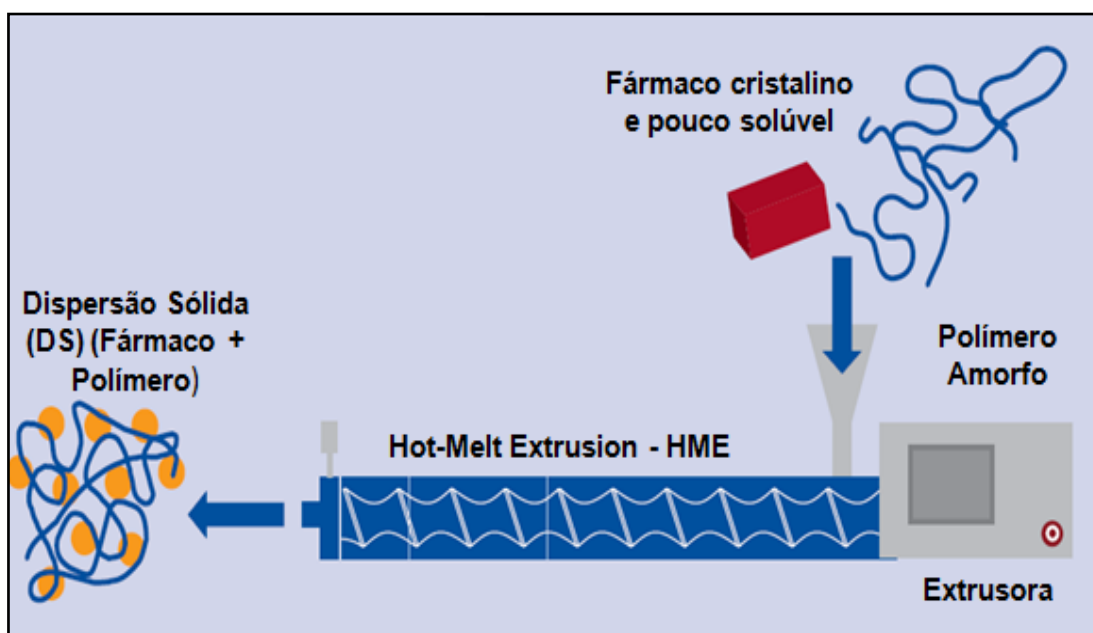


**Figura 04.** Termoextrusora (HAAKE MiniCTW) em escala laboratorial. Fonte: POP - Operação, manutenção e limpeza da Termoextrusora (HAAKE MiniCTW) do Laboratório (LTMAC)/UnB/FS; e adaptada de (MANIRUZZAMAN et al.,2012).

Uma termoextrusora de aplicação farmacêutica consiste geralmente de uma rosca rotativa, que pode ser única ou dupla, encaixada em uma barra de aquecimento, cujas peças são parafusadas e apertadas em conjunto (MANIRUZZAMAN et al., 2012). No processo de termoextrusão (HME) essa barra pode ser aquecida até a temperatura desejada, o que normalmente está relacionado com a temperatura de transição vítrea dos polímeros escolhidos e a temperatura de fusão do fármaco selecionado (LEUNER; DRESSMAN, 2000). Há também um funil de alimentação ou um conjunto de peças relacionadas com a alimentação do equipamento, a função desta sessão é

transferir o material a ser extrusado a partir do alimentador para a barra de aquecimento onde está(ão) a(s) rosca(s) (CROWLEY et al., 2007).

O processo ocorre da seguinte forma: inicialmente, o fármaco e polímero são misturados fisicamente. Essa mistura pode ocorrer, dependendo da escala, por meio de graal e pistilo, quando em escala laboratorial, ou através do uso de misturadores em “V” ou bins de mistura, ambos em escala industrial. Essa mistura é alimentada à termoextrusora, através do alimentador, e em seguida, estes são transportados para as roscas presentes na barra de aquecimento do equipamento. Nessa etapa, sob determinadas condições de temperatura e rotação da(s) rosca(s), o material é misturado, fundido e disperso. Ao mesmo tempo, o material é submetido à tensão de cisalhamento e, subsequentemente, pressionado para fora do equipamento sob certa pressão. O material fundido/extrusado é então recolhido para processamento posterior (KOLTER et al., 2012; CROWLEY et al., 2007). Um exemplo esquemático da técnica de HME para a produção de DS pode ser visualizado na Figura 05 a seguir:



**Figura 05.** Obtenção de Dispersão Sólida (DS) a partir da técnica de Hot-Melt Extrusion (HME) Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).

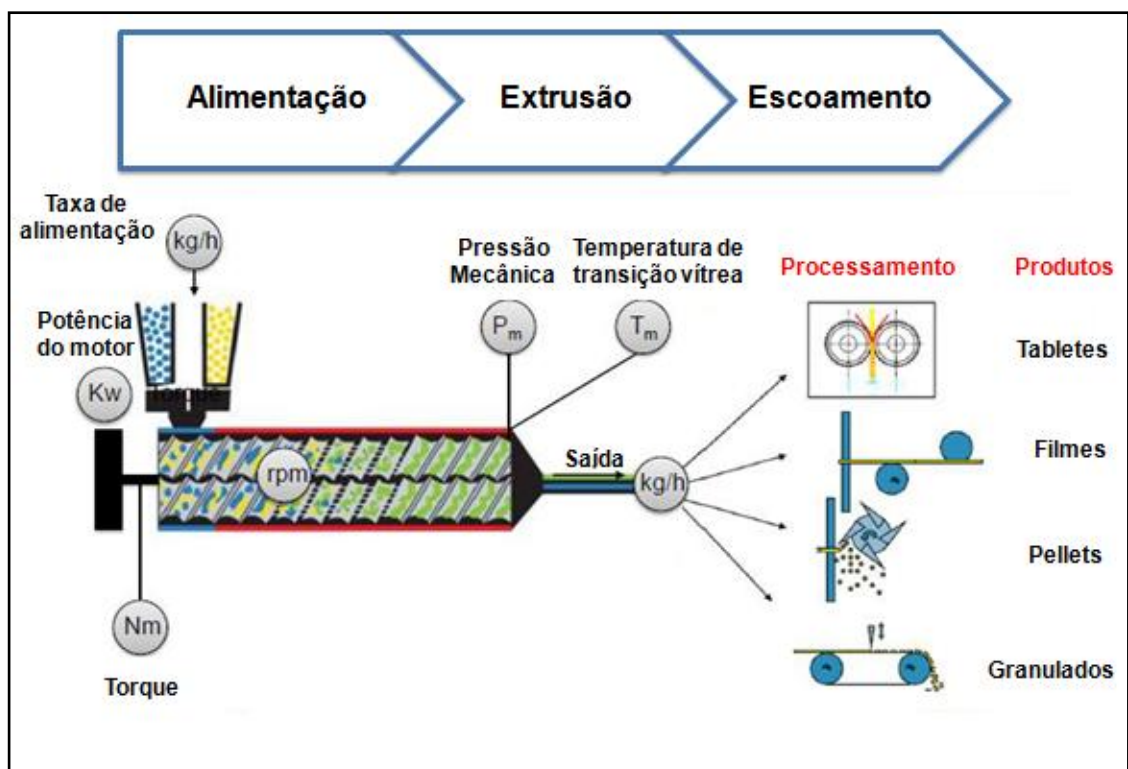
Uma vez que a termoextrusora é alimentada por um lado e a saída do material extrusado ocorre pelo outro lado, observa-se um típico processo contínuo, o que torna a técnica de HME ainda mais atraente para os produtos farmacêuticos (REPKA et al., 2007).



A utilização de extrusoras na indústria farmacêutica permite a mistura de fármacos e carreadores poliméricos e o processamento dos produtos obtidos em várias formas farmacêuticas (MANIRUZZAMAN et al., 2012).

Para que a técnica de extrusão por HME ocorra de forma adequada, é importante monitorar e medir os diversos parâmetros que controlam o processo, entre eles pode-se citar a taxa de alimentação, velocidade de rotação da(s) rosca(s), a temperatura, torque e pressão (cf. Figura 06) (BREITENBACH, 2002).

Como mencionado, as extrusoras utilizadas na indústria farmacêutica estão disponíveis nas versões mono-rosca ou dupla-rosca. As extrusoras de dupla-rosca apresentam configurações diferenciadas e podem apresentar condições diferentes nas zonas da extrusora, dependendo da escala e modelo do equipamento. Nessas extrusoras, as roscas podem rodar nas mesmas direções (corrotação) ou em direções opostas (contrarrotação) (CROWLEY et al., 2007).



**Figura 06.** Visão geral do processo de HME e principais parâmetros envolvidos na técnica.  
Fonte: (adaptada de ASHLAND, 2013).

Extrusoras corrotativas são os tipos mais importantes para as aplicações industriais. Estas podem ser operadas com as roscas em alta velocidade e com maior rapidez na saída dos extrusados, também proporcionam uma boa mistura e adequadas características de transporte do material, bem como uma maior flexibilidade no perfil das roscas. Extrusoras de dupla-roscas corrotantes e contrarrotantes podem ser ainda classificadas em com engrenamento (*intermeshing*) e sem engrenamento (*non-intermeshing*). Na maioria dos casos, as extrusoras de dupla-roscas corrotantes e com engrenamento são as que se utilizam para as aplicações farmacêuticas (KOLTER et al., 2012).

Dentre as principais vantagens das extrusoras de dupla-roscas em relação às de mono-roscas pode-se citar o mecanismo de transporte e a capacidade de mistura dos materiais o que justifica a maior utilização desse tipo de equipamento na área farmacêutica (cf. Quadro 04) (MANIRUZZAMAN et al., 2012).

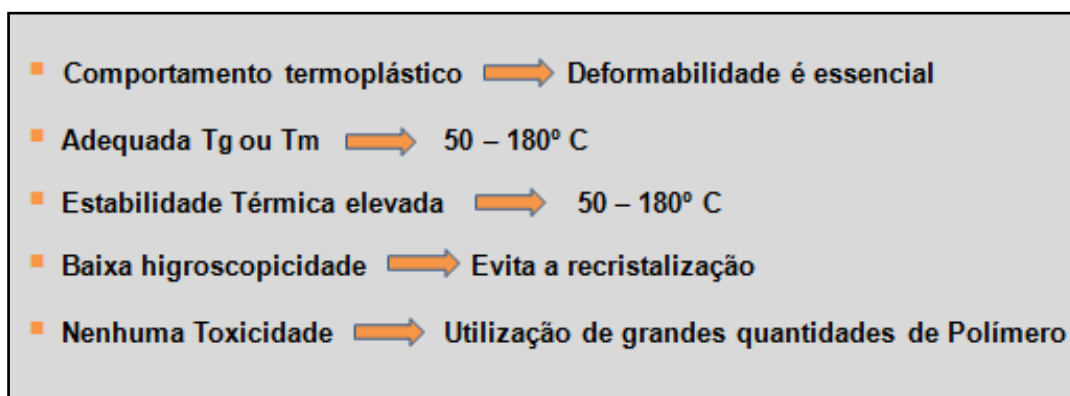
Extrusoras com sistema de Dupla-roscas	Extrusoras com sistema de Mono-roscas
Processo de alimentação acessível	Simplicidade mecânica
Potencial elevado de mistura	Investimento de baixo custo
Capacidade elevada de dispersão	
Menor tendência de superaquecer (importante para fármacos sensíveis)	
Tempos de residência mais curtos e constantes	
Transporte facilitado devido a intercalação das roscas	
Maior capacidade de fusão dos materiais	

**Quadro 04.** Principais vantagens de extrusoras com dupla-roscas e mono-roscas.  
Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).

#### 1.4 Aplicações de polímeros na técnica de HME

Na preparação de DS, várias substâncias podem ser utilizadas como carreadores, dentre elas pode-se citar os polióis (manitol e sorbitol), uréia, quitosana e outras. Entretanto, os polímeros hidrofílicos continuam sendo os mais citados e utilizados como carreadores de substâncias sólidas para as DS (BROMAN et al., 2001).

Na técnica de HME, alguns pré-requisitos são necessários para a escolha de polímeros adequados na produção de DS (*cf.* Figura 07). Uma característica importante que pode-se citar é a plasticidade desse componentes. Os polímeros a serem escolhidos devem apresentar características termoplásticas que permitam a dinâmica e a estabilidade térmica do processo. Além disso, também devem apresentar adequadas temperaturas de transição vítrea e/ou fusão ( $T_g$  ou  $T_m=50$  a  $180^\circ\text{C}$ ), baixa higroscopicidade e nenhuma toxicidade, principalmente em se tratando de formulações que necessitem fazer o uso de grandes quantidades de polímeros, o que geralmente é observado para sistemas produzido por HME (KOLTER et al., 2012).



**Figura 07.** Requerimentos básicos para a escolha de polímeros que devem ser utilizados na técnica de HME. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).

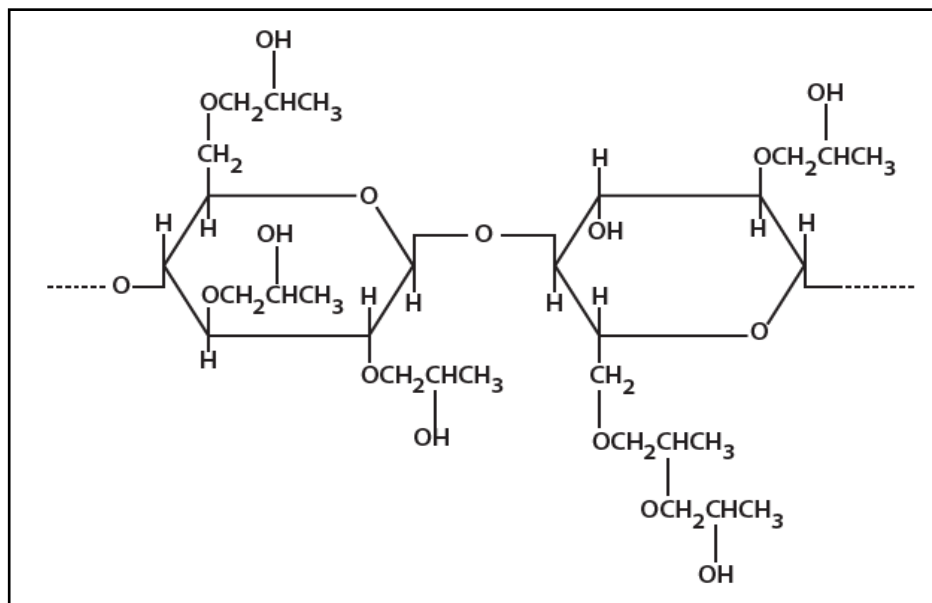
Além desses pré-requisitos, também é interessante que os polímeros hidrofílicos tenham elevada capacidade de solubilização o que facilita e proporciona uma rápida dissolução dos fármacos que compõem as DS. Dessa forma, para a obtenção de uma alta capacidade de solubilização, é necessário que os polímeros apresentem certas características moleculares

como receptores de ligação de hidrogênio ou doadores de grupos amida (KOLTER et al., 2012).

Atualmente, o número de polímeros aprovados para o uso farmacêutico ainda é limitado, entretanto, vários polímeros vêm se destacando e sendo aplicados na técnica de HME para produção de DS. Entre esses pode-se citar a hidroxipropilcelulose (HPC), um derivado celulósico natural com vasta aplicação na liberação de fármacos (Klucel - ASHLAND, 2012) e a copovidona (Plasdone™ S-630 - ASHLAND, 2013), polímero polivinílico utilizado como veículo em diversos produtos farmacêuticos.

#### 1.4.1. Hidroxipropilcelulose (KLUCEL™)

HPC é um éter de celulose não iônico de origem natural que possui uma combinação notável de propriedades positivas para aplicação em DS, tais como hidrofiliabilidade, solubilidade em solventes orgânicos e termoplaticidade. É produzido através de uma reação alcalina efetuada a temperaturas e pressões elevadas e que envolve a celulose com o óxido de propileno (cf. Figura 08) (ASHLAND, 2012).



**Figura 08.** Estrutura química da HPC. Fonte: (ASHLAND, 2012)

O Klucel™ é um tipo de HPC comercialmente disponível e que é um dos mais conceituados polímeros hidrofílicos utilizados na técnica de HME. Com total aceitação pelas indústrias farmacêuticas e alimentícias, Klucel™ é o polímero com maior aprovação regulamentar em comparação com outros polímeros termoplásticos (ASHLAND, 2010).

Dentre os benefícios proporcionados por este polímero através de sua aplicação por HME encontram-se o aumento da estabilidade das formulações, o que é conseguido pelo fato de se tratar de um polímero não iônico e não exigir o uso de plastificantes. Além disso, permite o processamento em baixas temperaturas, melhoria da solubilidade de ativos pouco solúveis e também possibilidade da obtenção de liberação sustentada de fármacos altamente solúveis, principalmente com os tipos de Klucel™ de maior peso molecular (ASHLAND, 2010).

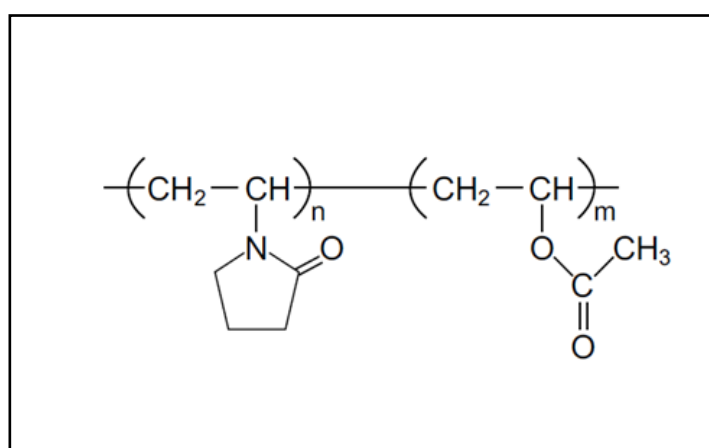
O Klucel™ vêm sendo aplicado através de HME para a produção de diversas formas farmacêuticas como filmes, adesivos, dispersões sólidas, granulados de liberação controlada, dentre outras (ASHLAND, 2012). A forma de liberação da droga por estes polímeros é através de um mecanismo de difusão e erosão, sendo a taxa de solubilização do ativo dependente do peso molecular do polímero (PRODDUTURI et al., 2007).

Os tipos EF e ELF de Klucel™, possuem um peso molecular aproximado de 80.000 e 40.000 Da, respectivamente, são considerados classes moleculares menores e que, portanto, sofrem o processo de erosão mais rapidamente, auxiliando na liberação de fármacos fracamente solúveis dispersos ou dissolvidos na matriz polimérica (ONUE et al., 2010).

#### 1.4.2. Copovidona (PLASDONE™S-630)

Plasdone™ S-630 é uma copovidona pertencente a uma família de polímeros hidrossolúveis e que se baseia na junção de compostos como a N-vinil-2-pirrolidona e o acetato de vinila (*cf.* Figura 09). Este polímero combina um conjunto único de propriedades e uma ampla variedade de aplicações para a produção de diversas formas farmacêuticas (ASHLAND, 2016).

A presença do anel pirrolidona na composição de Plasdone™ S-630 proporciona uma excelente solubilidade deste em água e em uma grande variedade de solventes, assim como a formação de adesivos, filmes e a inibição da cristalização. O acetato de vinila presente na cadeia principal do polímero, reduz a temperatura de transição vítrea (Tg) desse polímero em comparação com outros semelhantes como a polivinilpirrolidona (PVP), além de diminuir a sua higroscopicidade (ASHLAND, 2013).



**Figura 09.** Estrutura química do Plasdone™ S-630. Fonte: (ASHLAND, 2013)

A temperatura de transição vítrea (Tg) de Plasdone™ S-630 encontra-se em torno de 109° -112°C, bem menor em comparação à Tg de 165° C da PVP, o que confere uma maior deformabilidade plástica para o primeiro. Como resultado, o Plasdone™ S-630 é altamente compressível e, excelente ligante, sendo comumente utilizado para o desenvolvimento de formulações como os comprimidos, sejam estes fabricados por granulação úmida, seca ou por compressão direta. Também atua na produção de filmes que costumam ser mais flexíveis e menos frágeis em relação aos filmes de PVP (ASHLAND, 2016).

A combinação de propriedades fornecidas por Plasdone™ S-630 o torna um carreador ideal para a produção de dispersões sólidas via HME ou por meio da técnica de *Spray drying* (ASHLAND, 2013).

## 2. JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de dispersões sólidas de FLZ por HME torna-se uma proposta interessante no campo farmacêutico por se tratar de uma técnica de produção diferenciada com diversas vantagens tecnológicas, pouco exploradas para o fármaco em questão.

A aplicação de HME para a fabricação de DS de fluconazol significa uma nova proposta de produção de medicamentos com esse fármaco, o que propõe inovação tecnológica, economia, redução do tempo de processo, menos etapas de processamento em um modelo de produção contínua e que minimiza os efeitos sobre o meio ambiente, uma vez que não faz uso de solventes.

Além disso, a utilização dessa técnica pode representar uma estratégia importante para controlar a liberação do fármaco da forma farmacêutica, otimizando suas características físico-químicas e farmacocinéticas.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Avaliar a utilidade de três polímeros hidrofílicos, hidroxipropilcelulose (Klucel™ EF e ELF) e copovidona (Plasdone™ S-630), na elaboração de dispersões sólidas do antifúngico FLZ através da tecnologia de HME.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Viabilizar método analítico espectrofotométrico para quantificação do FLZ nas dispersões sólidas (DS).
- Avaliar possíveis interações do FLZ com os distintos polímeros hidrofílicos objeto de estudo (Klucel™ EF e ELF e Plasdone - S630) por meio de estudo termoanalítico.
- Desenvolver e realizar a caracterização físico-química das distintas DS de FLZ.



## 4. METODOLOGIA

### 4.1 Materiais

O fluconazol foi adquirido da empresa Galena (BRASIL) e os polímeros Plasdone™ S-630 (Plasdone), Klucel™ EF (KEF) e Klucel™ ELF (KELF) foram cedidos pela empresa Ashland (BRASIL). Para ensaios de quantificação e dissolução foram utilizados materiais, vidrarias e equipamentos disponíveis no Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos - LTMAC (UnB). Os ensaios de caracterização por Calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram realizados em parceria com o Laboratório de FarmaTec - Centro de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Fármacos, Medicamentos e Cosméticos (UFG).

### 4.2. Preparo das dispersões sólidas

Inicialmente, foi definida a proporção 1:1 (p/p) (fármaco+ polímero) para a elaboração das dispersões sólidas a base de fluconazol (FLZ). Foi realizada a pesagem dos componentes em balança analítica (SHIMADZU) e realizada a mistura física do fármaco e polímero elegido (Plasdone, KEF ou KELF) com o auxílio de graal e pistilo até que ambos se apresentassem homogeneamente distribuídos.

A mistura obtida foi alimentada à termoextrusora de dupla rosca (HAAKE MiniCTW) para obtenção das dispersões sólidas, com o objetivo de obter extrusados com aspecto translúcido. Os parâmetros de temperatura e rotação das roscas foram ajustados de acordo com a temperatura de transição vítrea dos polímeros, a temperatura de fusão do fármaco e o aspecto dos extrusados. As dispersões sólidas selecionadas foram as que apresentaram o aspecto mais translúcido. Essas foram micronizadas e normalizadas em tamanho de partícula entre 250 a 500 µm com o auxílio do jogo de tamises (BERTEL).

### **4.3. Desenvolvimento e validação do método de quantificação**

A análise espectrofotométrica na região do ultravioleta (UV) foi elegida como método de quantificação do fármaco e o equipamento utilizado foi o espectrofotômetro Lambda XLS (PERKINELMER).

Para seleção do comprimento de onda ( $\lambda$ ) utilizado nas análises de quantificação, foi realizada varredura espectral sobre a faixa de 200 a 400 nm, utilizando uma solução de FLZ preparada com ácido clorídrico (HCL) 0,1 M a uma concentração igual a 200 $\mu$ g/mL.

Foram verificados os parâmetros de linearidade e seletividade para o método de quantificação do FLZ das dispersões sólidas e das amostras de dissolução. Os testes foram baseados nas diretrizes da Resolução - RE Nº 899/2003 (BRASIL, 2003).

#### **4.3.1 Linearidade**

A determinação da linearidade do método foi realizada a partir de nove diluições de FLZ em HCL 0,1 M (DINÂMICA, BRASIL) nas concentrações de 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400 e 500  $\mu$ g/mL efetuadas a partir de uma solução padrão de FLZ (4000 $\mu$ g/mL) preparada com metanol (VETEC, BRASIL). O ensaio foi realizado em triplicata e a leitura das absorvâncias, para cada concentração, determinada por espectrofotometria.

Com os dados obtidos foi possível construir uma curva de calibração e a análise estatística foi feita pelo método de regressão linear, sendo expressa por uma equação de primeiro grau no formato  $y = ax+b$ , onde (y) representa a absorvância, (a) o coeficiente angular, (x) a concentração das amostras em  $\mu$ g/mL e (b) o coeficiente linear. A faixa linear foi calculada através do coeficiente de correlação linear (r), cujo critério mínimo aceitável de (r) = 0,99 (BRASIL, 2003).

#### 4.3.2. Seletividade

A seletividade do método se deu a partir da “contaminação” de uma solução de FLZ a 200 µg/mL preparada com soluções também de concentração a 200µg/mL correspondentes a cada um dos polímeros objetos do estudo (KEF, KELF e PLASDONE) realizadas com HCL 0,1 M (DINÂMICA, BRASIL). Após a contaminação, as amostras foram analisadas por espectroscopia e as absorvâncias obtidas foram comparadas com a leitura de amostras de solução a 200 µg/mL de FLZ não contaminadas.

Os ensaios foram realizados em sextuplicadas, verificando-se assim, a capacidade do método de analisar exatamente um composto em presença de outros componentes (BRASIL, 2003). Para análise estatística foi realizado cálculo do coeficiente de variância através da seguinte fórmula:

$$V(\%) = (FLUc - IMPc)/FLUc \times 100$$

Onde:

V(%) = coeficiente de variância

FLUc = absorvância da amostra de fluconazol sozinho

IMPc = absorvância da amostra de fluconazol contaminado

Como critério de aceitação foi considerado um limite de variância de até 5%.

#### 4.4. Doseamento das dispersões sólidas

Para o doseamento, foi pesado 0,100g de DS e adicionado em balão volumétrico de 100 mL juntamente com aproximadamente 70 mL de HCL 0,1 M. A solução foi submetida a agitação e solubilização no ultrassom (QUIMIS) em três etapas de dez minutos e logo em seguida sujeita a repouso durante sessenta minutos afim de estabelecer o equilíbrio volumétrico. Em seguida, completou-se o balão volumétrico com HCL 0,1 M e esta solução foi diluída duas vezes para o preparo das soluções de leitura. A leitura das amostras foi

realizada em espectrofotômetro Lambda XLS (PERKINELMER) em  $\lambda = 260$  nm e utilizando HCL 0,1 M como branco.

O teor de FLZ em cada dispersão sólida foi fornecido através da equação de reta obtida por regressão linear. As análises foram realizadas em triplicata.

#### **4.5. Perfil de dissolução**

Os perfis de dissolução das DS e do FLZ (princípio ativo) foram realizados conforme preconiza a Farmacopéia Brasileira V edição: meio HCL 0,1 M, 900 mL, 37° C, aparato I (cesta) em aparelho dissolutor (ETHIK) modelo 299. Para o preparo das amostras, uma massa de DS equivalente a 150 mg de FLZ foi colocada em cápsulas nº 01 (FRAGON, BRASIL). Os tempos de coleta foram realizados em 5, 10, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos, e o volume de coleta foi definido em 5 mL, sendo realizada a reposição do meio a cada tempo. A leitura das amostras foi realizada em espectrofotômetro Lambda XLS (PERKINELMER) em  $\lambda = 260$  nm e utilizando HCL 0,1 M como branco. As análises foram realizadas em triplicata e a concentração foi obtida através da equação da reta obtida por regressão linear.

#### **4.6. Estudo termoanalítico (DSC)**

Para avaliar a interação entre o fármaco e os polímeros, foi utilizada a técnica de análise térmica, aplicando o método de calorimetria exploratória diferencial (DSC). O equipamento utilizado foi o DSC-60A (SHIMADZU), sendo analisadas as amostras do fármaco sozinho, bem como das DS selecionadas e obtidas por HME, os polímeros sozinhos e as misturas físicas correspondentes de cada formulação. As análises foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio e avaliadas em uma faixa de 30 a 300 °C sob uma taxa de aquecimento de 10°C/min.

#### **4.7 Análise morfológica (Microscopia óptica e microscopia eletrônica por varredura - MEV)**




O FLZ sozinho, as DS obtidas por HME, os polímeros sozinhos e as misturas físicas foram fotografados e analisados com auxílio de microscópio estereoscópio (LABORANA/ SZ- SZT) e microscópio eletrônico de varredura (SEM – Joel, JSM-7000 IF).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Aspecto dos extrusados

As DS desenvolvidas por HME e selecionadas, juntamente com as condições de processamento do equipamento definidas, podem ser observadas no quadro 05 a seguir:

**Quadro 05.** Aspecto das dispersões sólidas de FLZ elaboradas por HME.

DS	Proporção	Temp.* (°C)	Rotação (rpm)	Aspecto	Imagem
Klucel ELF+ FLZ	1:1	137	50	Levemente amarelado, translúcido.	
Klucel EF + FLZ	1:1	137	50	Levemente amarelado, translúcido.	
Plasdone S-630 + FLZ	1:1	130	100	Translúcido e muito vítreo.	

**Fonte:** Elaborado pelo autor.

Foram produzidos um total de doze (12) DS na proporção de 1:1, alternando os parâmetros de temperatura e rotação do equipamento, sendo selecionadas apenas 3 formulações que apresentaram os melhores resultados de aspecto ( *cf.* quadro 05). As formulações desenvolvidas com o polímero Klucel <sup>TM</sup> EF e ELF com temperaturas abaixo de 137°C, em geral, apresentavam aspecto mais fosco, além de apresentar, quando visualizadas ao microscópio, presença de cristais do fármaco não dissolvidos.

As DS selecionadas foram as que tiveram o aspecto mais translúcido e melhor apresentação quando visualizadas ao microscópio. Dentre as três formulações escolhidas a que apresentou o melhor aspecto quando submetida à extrusão foi a DS desenvolvida com o polímero Plasdone

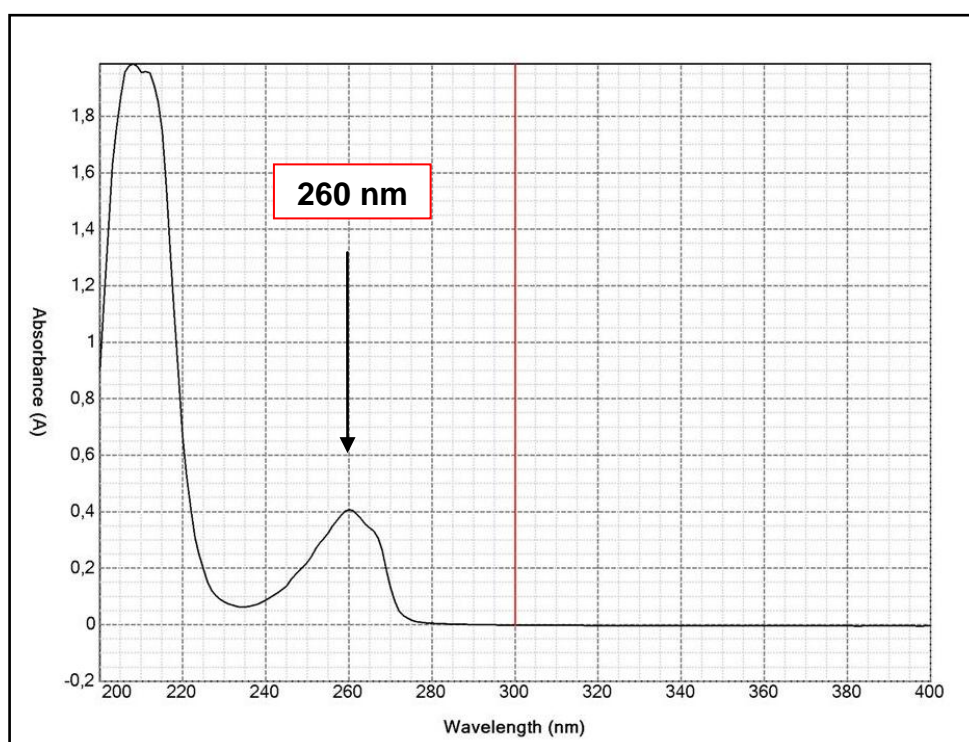
S-630. Essa formulação apresentou aspecto muito vítreo e homogêneo, indicando que o fármaco estava disperso de forma molecular no polímero.

## 5.2. Desenvolvimento e validação do método de quantificação

A validação de um método analítico é um dos requisitos essenciais para demonstrar que o método escolhido para realizar a determinação quantitativa, qualitativa ou semi-quantitativa de um fármaco é apropriado para a finalidade pretendida. Dessa forma, é necessário garantir que a metodologia aplicada atenda às exigências analíticas e assegure a confiabilidade dos resultados (BRASIL, 2003). É importante ressaltar que a presença de dados analíticos que não sejam confiáveis pode acabar levando a decisões equivocadas e a prejuízos financeiros irreparáveis (MATOS, 2014).

### 5.2.1. Determinação do comprimento de onda de absorção máxima do FLZ

O espectro de varredura realizado com o FLZ na região do UV/Vis pode ser observado na Figura 10 abaixo:

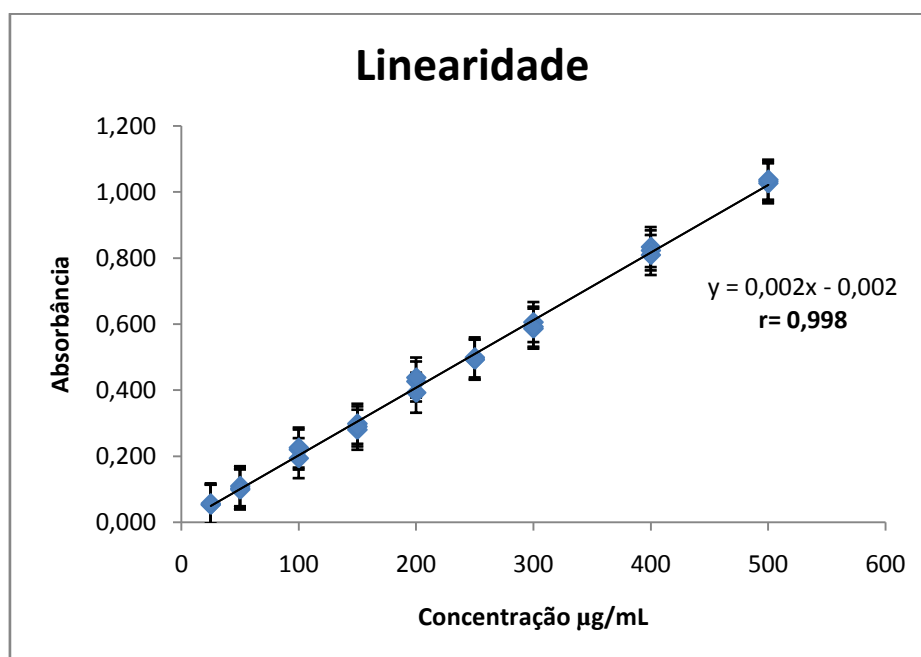


**Figura 10.** Espectro de absorção na região do UV/Vis de uma solução de FLZ em HCL 0,1 M a 200 µg/mL. Faixa de Varredura: 200 a 400 nm. Fonte: Elaborado pelo autor.

A varredura espectral da solução de FLZ com concentração a 200 µg/mL apresentou dois picos de absorção máxima: o primeiro em 210 nm, e o segundo, de menor intensidade, em 260 nm. O comprimento de onda ( $\lambda$ ) selecionado para a detecção do fármaco foi o de 260 nm. Este comprimento de onda é semelhante ao que se encontra descrito na literatura científica para este fármaco (BRASIL, 2010), portanto, foi definido para a realização da leitura das amostras.

### 5.2.2. Linearidade

A linearidade corresponde à capacidade que o método analítico possui de certificar que os resultados alcançados são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo específico de aplicação (BRASIL, 2003). Observando a curva analítica obtida para o FLZ, na faixa de concentração entre 25 a 500 µg/mL (*cf.* Figura 11), é possível constatar que o método apresentou linearidade, uma vez que o coeficiente de correlação linear ( $r$ ) obtido foi de 0,998, estando assim de acordo com o critério mínimo aceitável e preconizado pela RE N° 899/2003, onde, coeficiente de correlação ( $r$ ) deve ser  $\geq 0,99$ .



**Figura 11.** Representação Gráfica da curva analítica obtida para o FLZ por espectroscopia no UV/Vis. Concentrações diluídas em HCL 0,1 M. Equação de reta obtida através de regressão linear, onde:  $y = 0,002x - 0,002$  e coeficiente linear:  $r = 0,998$ .



### 5.2.3. Seletividade

A seletividade ou especificidade envolve a capacidade que o método possui de mensurar exatamente um composto em presença de outros componentes que podem ser produtos de degradação, impurezas ou mesmo componentes da matriz. (BRASIL, 2003) O trabalho em questão avaliou a capacidade do método em quantificar especificamente o FLZ na presença dos polímeros utilizados nas formulações.

Observando o quadro 06 a seguir, nota-se que o coeficiente de variação entre os valores correspondentes às absorvâncias das amostras de FLZ sozinho e as amostras de FLZ contaminadas com cada polímero (KEF, KELF e Plasdone) é inferior a 5% o que permite afirmar que o método é seletivo para a análise do FLZ, demonstrando que o resultado da leitura de absorvância das amostras não é afetado pelos polímeros.

**Quadro 06.** Resultados de absorvâncias de amostras somente com o FLZ e em presença dos polímeros (KEF, KELF e Plasdone).

Amostras	[ ] de FLZ (µg/mL)	[ ] de Contaminantes (µg/mL)	Abs 1	Abs 2	Abs 3	Abs 4	Abs 5	Abs 6	Média	DP	CV (%)
FLZ	200,00	-	0,405	0,403	0,401	0,395	0,405	0,400	0,402	0,004	-
FLZ+KEF	200,00	200,00	0,416	0,420	0,420	0,411	0,418	0,413	0,416	0,004	3,694
FLZ+KELF	200,00	200,00	0,423	0,417	0,425	0,420	0,415	0,416	0,419	0,004	4,442
FLZ+Plasdone	200,00	200,00	0,410	0,415	0,418	0,412	0,413	0,420	0,415	0,004	3,279

Fonte: Elaborado pelo autor.

### 5.3. Doseamento das dispersões sólidas

Os resultados de teor do FLZ presente nas DS foram todos próximos ao teórico de 50% (p/p) (proporção 1:1) (cf. quadro 07). Esses valores também demonstraram uma alta eficiência do processo de extrusão, visto que todas as dispersões apresentaram teor acima de 90% em relação ao valor teórico (50% (p/p)) de FLZ nas formulações. Ademais, os baixos valores de coeficiente de variação (CV %) (inferiores a 5%), entre as replicatas analisadas, confirmaram que as DS obtidas apresentaram um alto grau de homogeneidade do lote produzido.

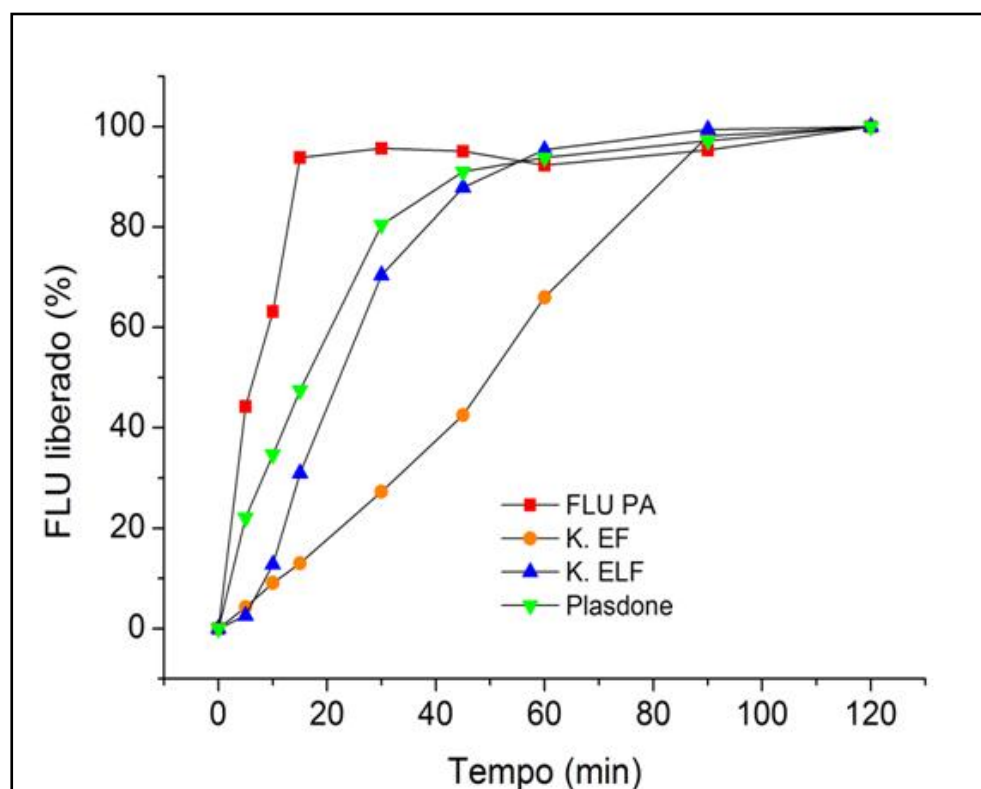
**Quadro 07.** Doseamento das DS de FLZ obtidas por HME.

Formulação	Replicata	% FLZ(p/p)	Média	CV (%)	Eficiência de Extrusão (%)
FLZ: KEF (1:1)	1	45,6	45,6	1,4	91,2
	2	44,9			
	3	46,2			
FLZ: KELF (1:1)	1	47,7	47,3	1,8	94,6
	2	47,8			
	3	46,3			
FLZ:Plasdone (1:1)	1	51,3	50,8	1,2	101,6
	2	51,0			
	3	50,1			

Fonte: Elaborada pelo autor

### 5.3. Perfil de dissolução

Os resultados de perfil de dissolução das DS desenvolvidas e do princípio ativo estão ilustrados na Figura 12.



**Figura 12.** Perfil de liberação das DS x princípio ativo.

Os perfis de dissolução das DS de FLZ com KELF e Plasdone demonstraram liberação mais rápida em comparação com a formulação de FLZ e KEF que apresentou perfil de liberação mais lenta.

Entretanto, os resultados obtidos não superaram o perfil de liberação do princípio ativo, que rapidamente atingiu a liberação máxima em relação à todas as DS e a formulação de mercado. Além disso, os resultados também demonstraram que a natureza do polímero bem como o peso molecular do mesmo influenciam no perfil de liberação do fármaco, uma vez que DS com polímeros que possuem a mesma natureza como KEF e KELF, mas pesos moleculares distintos apresentaram perfis de liberação diferentes, assim como DS com polímeros de natureza distinta como o Plasdone e o KELF também apresentaram diferentes perfis de liberação do fármaco.

Em trabalho semelhante, Mohammed et al. (2012) prepararam, caracterizaram e avaliaram o perfil de dissolução de formulações obtidas por HME com cetoprofeno, utilizando os polímeros KELF e KEF. Os resultados demonstraram que a liberação do fármaco pelas formulações desenvolvidas com KELF foi notavelmente melhor em comparação com as formulações produzidas com KEF, permitindo corroborar com a conclusão de que a liberação do ativo é afetada pelo peso molecular do polímero.

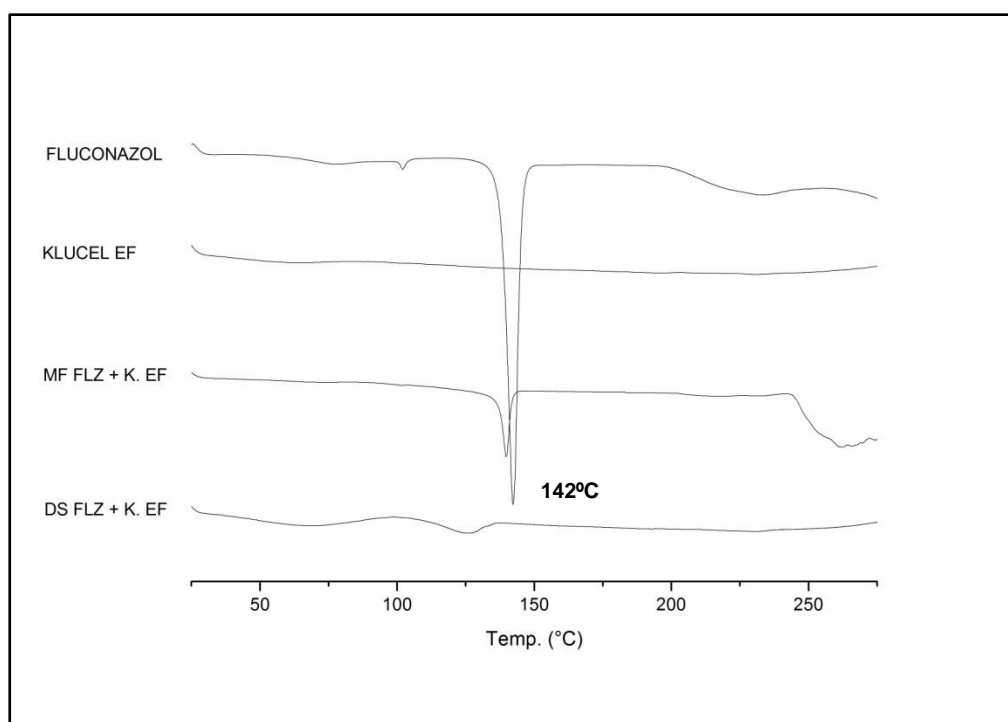
#### **5.4. Estudo termoanalítico (DSC)**

A termoanálise realizada em DSC (*cf.* Figuras 13 a 15) indicou que o pico de fusão do FLZ, que ocorreu a 142°C, foi diminuído consideravelmente nas DS obtidas com os polímeros KELF e KEF, e, para a DS com o Plasdone, o pico de fusão do fármaco desapareceu completamente, indicando que o fluconazol foi dissolvido no polímero resultando em uma forma amorfa. O pico de fusão ainda é observado na mistura física do fármaco com o polímero e a sua redução só ocorre após o processamento dos materiais por HME, indicando que tal processo promove a interação do fármaco com o polímero de forma a proporcionar a mistura em nível molecular dos materiais na DS.

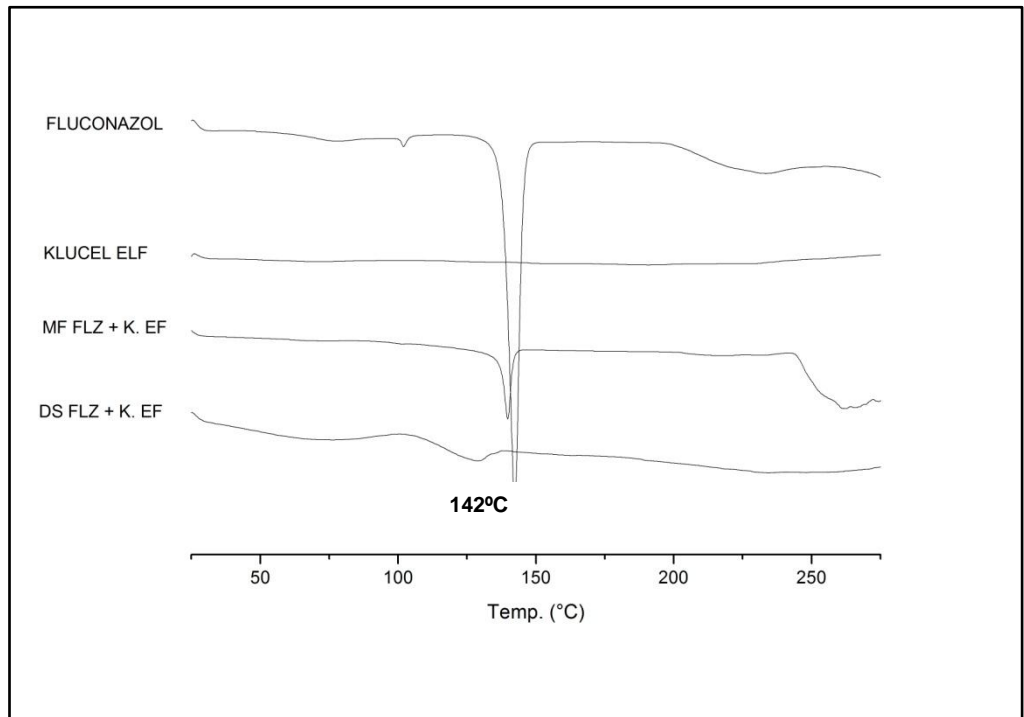
Kolhe et al. (2013) também avaliaram por meio da técnica de DSC formulações obtidas através de HME com efavirenz e copovidona em proporção 1:1. Os autores verificaram através dos dados obtidos que o processo de HME permitiu o desaparecimento dos picos de efavirenz, indicando a conversão completa da forma cristalina do fármaco para a forma amorfa.

Em estudos de DSC para DS desenvolvidas com cetoprofeno e KEF ou KELF, Mohammed et al. (2012) observaram que o pico de fusão do fármaco nas DS foi comparativamente inferior ao pico de cetoprofeno na sua forma pura, os autores atribuíram essa diminuição às interações fármaco-polímero proporcionadas pela técnica de HME. Em contrapartida, Ashour et al. (2015) obtiveram o desaparecimento total dos picos de cetoprofeno em DS também desenvolvidas com hidroxipropilcelulose, o que indicou a conversão da forma cristalina do fármaco em sua forma amorfa.

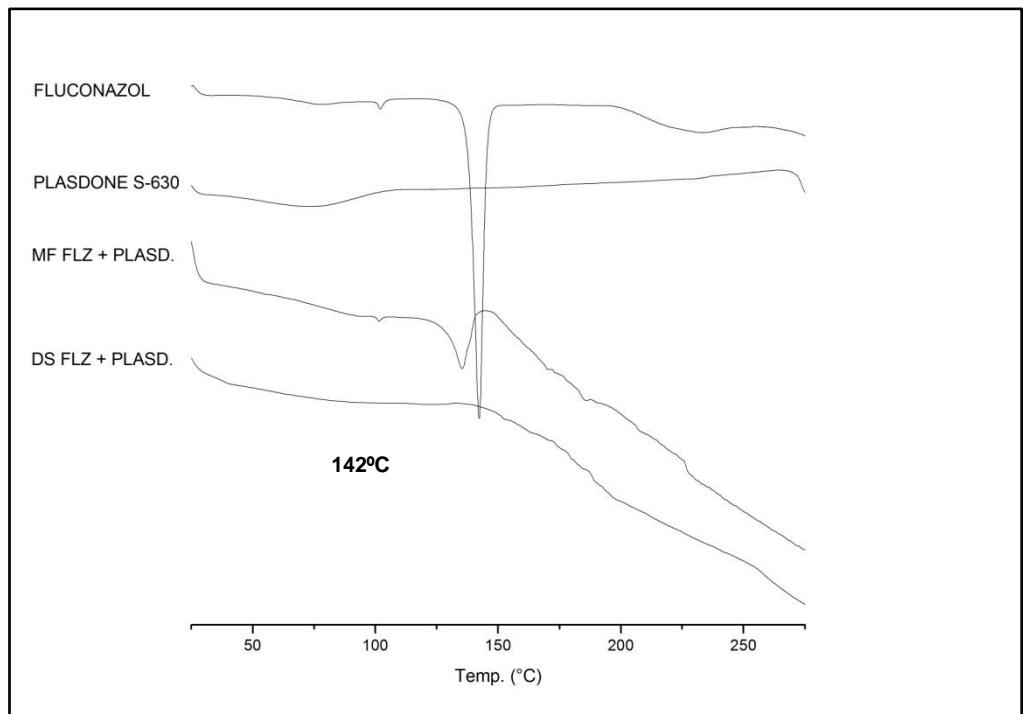
Tais resultados, assim como os resultados obtidos nesse trabalho, evidenciam que o processo de termoextrusão permite uma modificação na estrutura cristalina do fármaco, que se torna disperso/ dissolvido no polímero a nível molecular, auxiliando a formação da matriz de liberação do fármaco.



**Figura 13.** Termogramas de DSC do FLZ, Klucel EF (KEF), suas misturas físicas e da DS obtida por HME.



**Figura 14.** Termogramas de DSC do FLZ, Klucel ELF (KELF), suas misturas físicas e da DS obtida por HME.



**Figura 15.** Termogramas de DSC do FLZ, Plasdane S-630, suas misturas físicas e da DS obtida por HME.

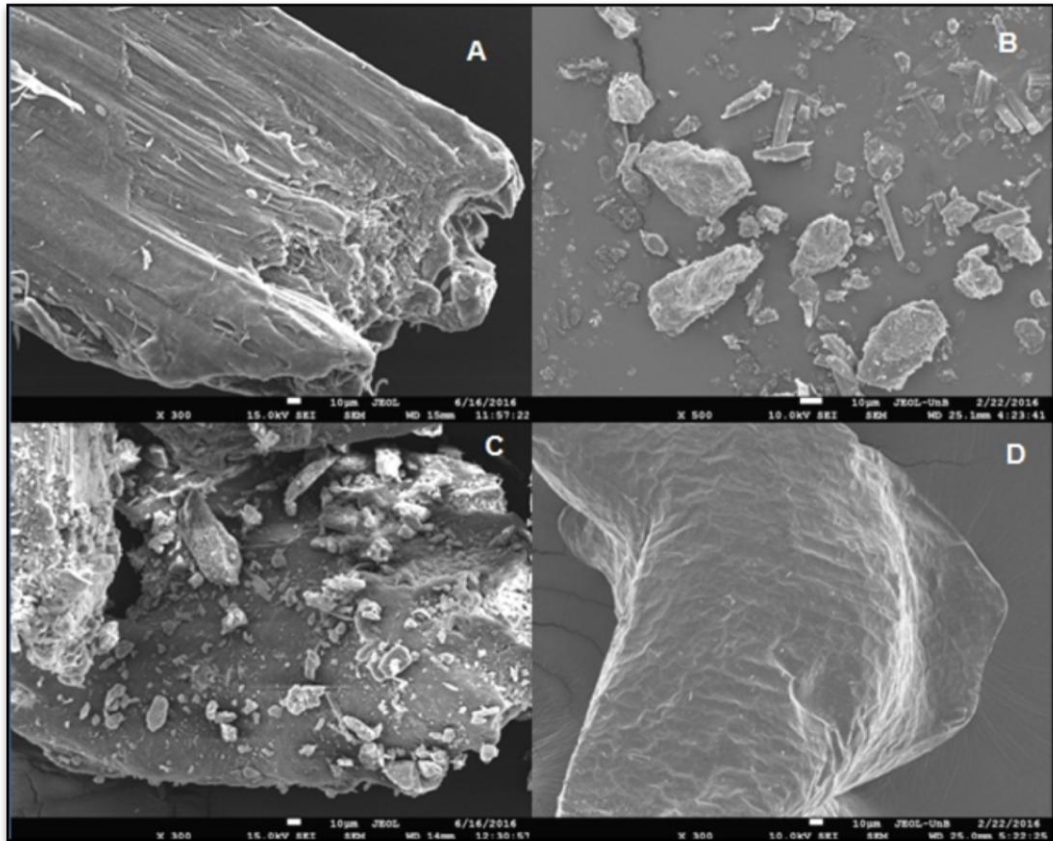
## 5.5. Análise morfológica (microscopia óptica e MEV)

A microscopia óptica e a microscopia eletrônica por varredura (MEV) foram utilizadas para se estudar a morfologia do FLZ, dos polímeros (KEF, KELF e Plasdone), bem como de suas respectivas misturas físicas e dispersões sólidas obtidas por HME.

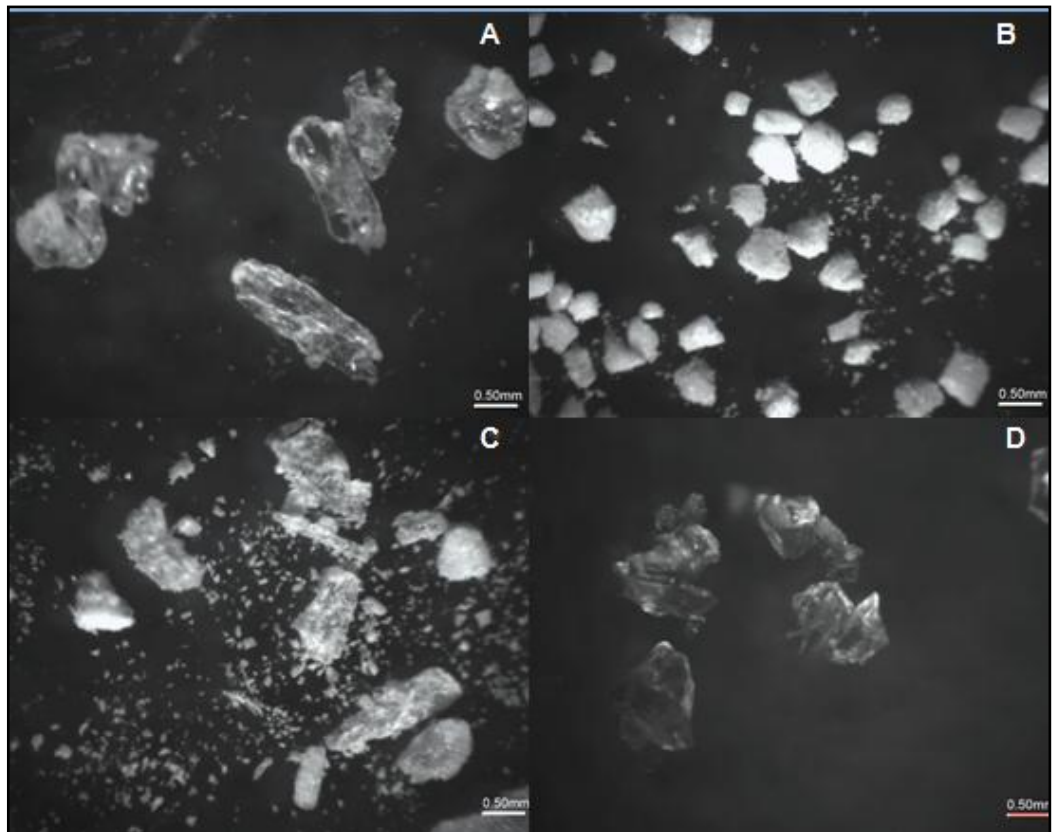
As fotomicrografias referentes aos polímeros KEF e KELF permitiram observar as características morfológicas semelhantes que ambos possuem como o formato mais alongado e o aspecto translúcido das partículas (*cf.* Figuras 16 a 19 – letras A). Em todas as imagens também é possível conferir os cristais de formato irregular do FLZ (*cf.* Figuras 16 a 21 – letras B). Assim como, é possível analisar as características do Plasdone que apresentou-se como um sólido denso e esférico (*cf.* Figuras 20 e 21 – letras A).

Nas figuras referentes às misturas físicas do FLZ com os polímeros nota-se que não foram constatadas interações entre eles, e que apenas houve um somatório dessas partículas (*cf.* Figuras 16 a 21 – letras C). Em contrapartida, as DS obtidas por HME demonstraram que houve uma interação entre o fármaco e o polímero, sendo este disperso a nível molecular no polímero, resultando em um sólido denso de aspecto único e uniforme (*cf.* Figuras 16 a 21 – letras D).

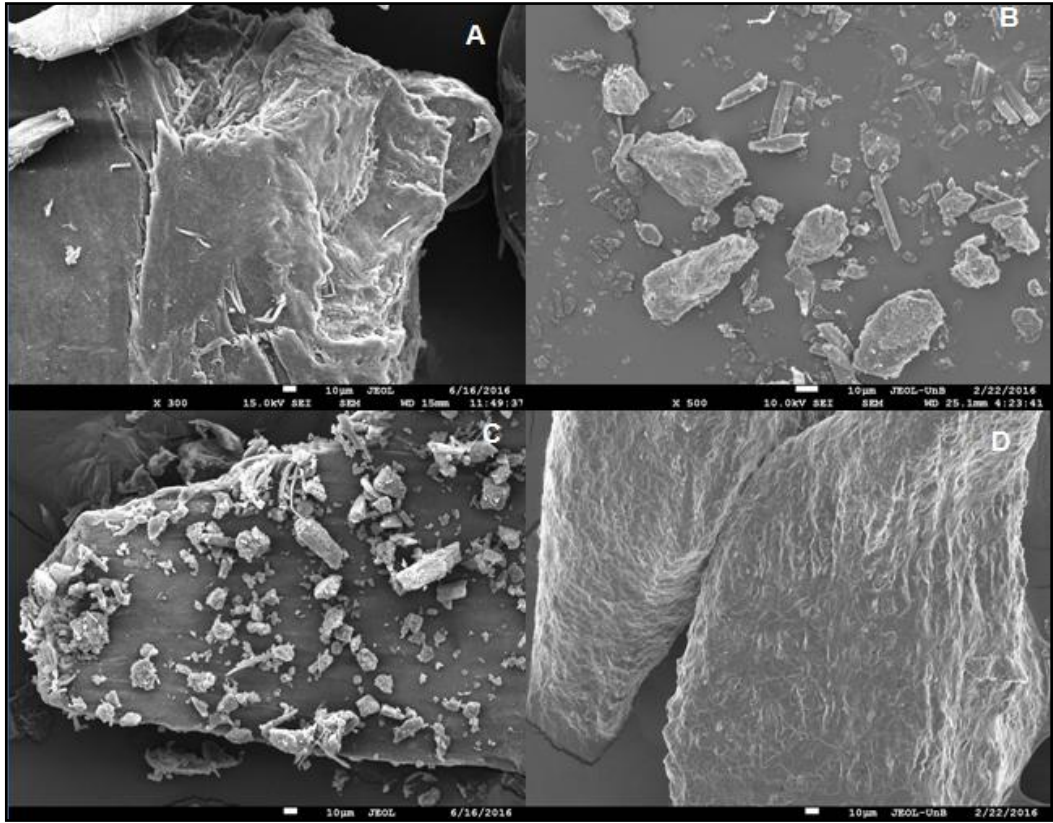
As DS obtidas com os polímeros Klucel EF e ELF apresentaram formato mais irregular, enquanto que às obtidas com o Plasdone apresentaram superfície lisa. Tal comportamento foi influenciado pelas características dos polímeros presentes em casa formulação, uma vez que os KELF e KEF apresentam aspecto mais fibroso e o Plasdone aspecto arredondado. Além disso, não constatou-se a presença de poros nas DS, o que representa uma bom sinal para as formulações, uma vez que tal característica favorece a obtenção de um bom fluxo e a estabilidade do sistema.



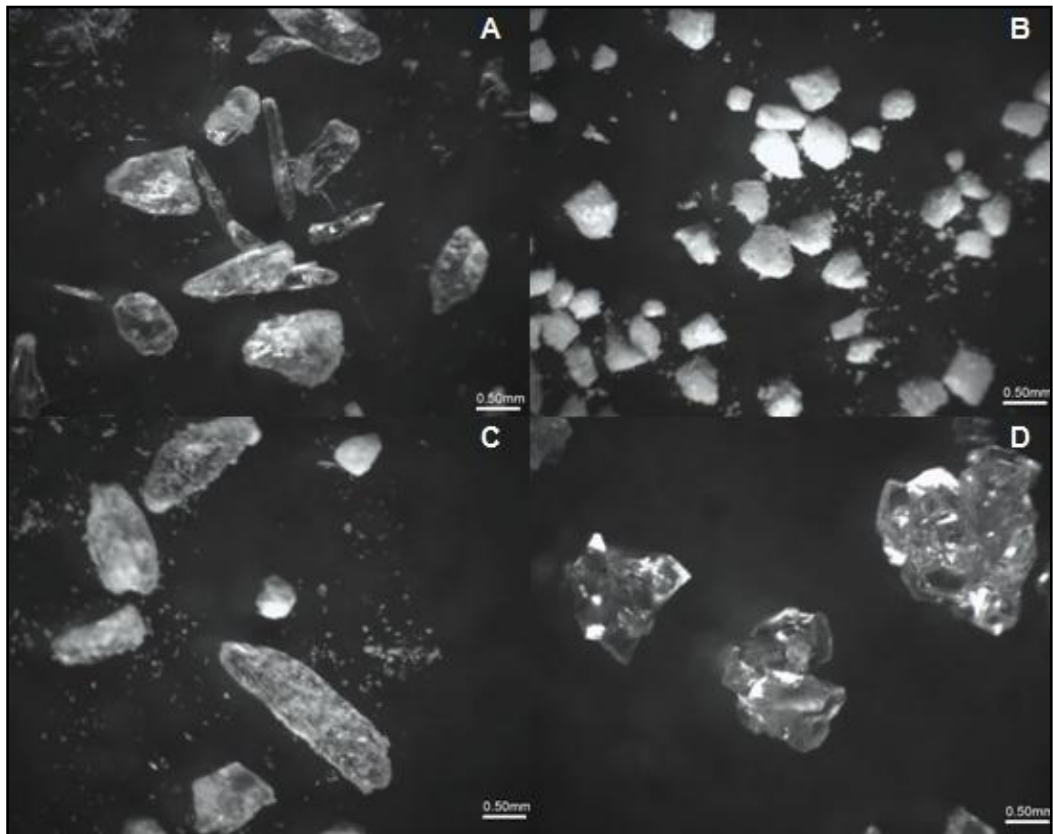
**Figura 16.** Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).



**Figura 17.** Fotografias obtidas em estereomicroscópio do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).

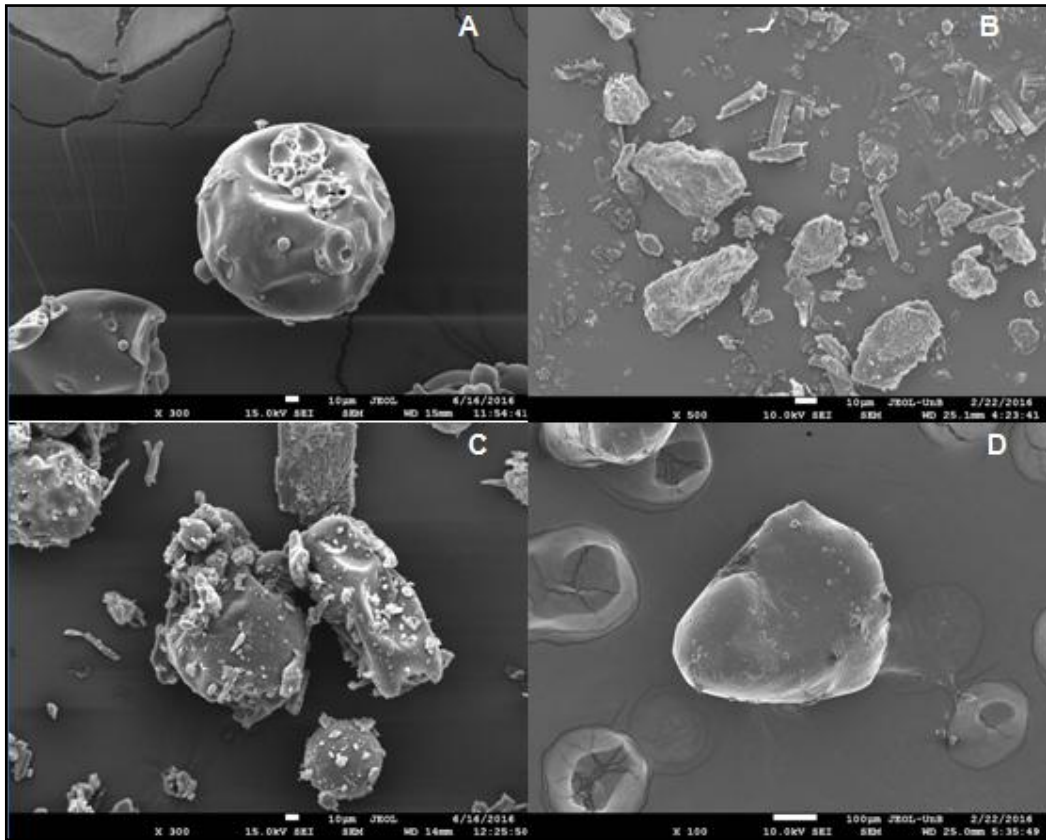


**Figura 18.** Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do KELF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KELF+ FLZ) (D).

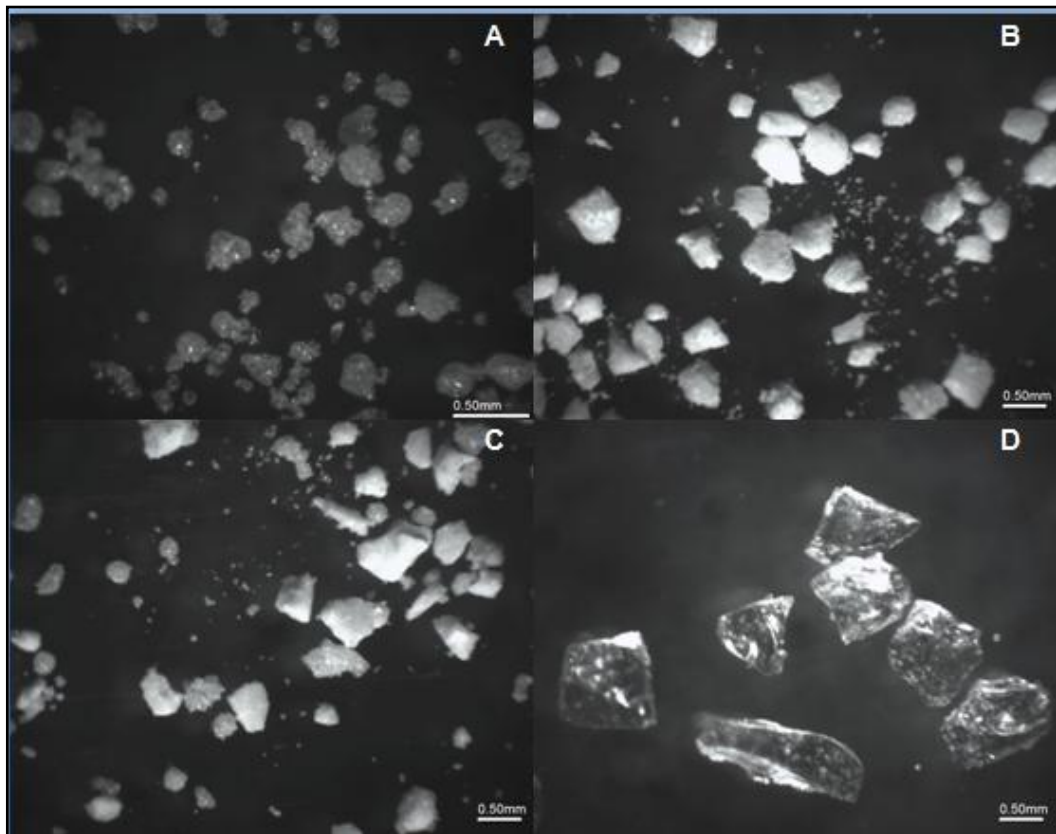


**Figura 19.** Fotografias obtidas em estereoscópio do KELF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KELF + FLZ) (D).





**Figura 20.** Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do Pladone (A) Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (Pladone + FLZ) (D).



**Figura 21.** Fotografias obtidas em estereomicroscópio do Pladone (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (Pladone +FLZ) (D).

## 6. CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos pode-se inferir que os polímeros avaliados (KEF, KELF e Plasdone) possibilitaram a obtenção de DS por HME de FLZ com características físico-químicas adequadas. Também é possível afirmar que existe uma influência entre os aspectos das dispersões sólidas e os parâmetros de temperatura e rotação do equipamento e que estes devem ser ajustados de forma correta com o intuito de se obter um extrusado com aspectos desejáveis.

O método de doseamento permitiu a quantificação de FLZ das amostras de doseamento e dissolução uma vez que demonstrou atender aos parâmetros de validação avaliados (linearidade e seletividade).

O perfil de dissolução foi influenciado pelo tipo de polímero utilizado, indicando que a liberação é influenciada pela interação do FLZ com os polímeros e suas modificações físico-químicas promovidas pelo processo de extrusão. Dessa forma, de acordo com os resultados obtidos, é possível concluir que o KELF e Plasdone são mais adequados para aplicação em formulações de fluconazol em que o objetivo é liberação mais rápida do fármaco. Em contrapartida, se o objetivo for a sustentação da liberação, conclui-se que o KEF é o mais adequado para essa aplicação.

Os resultados de DSC confirmaram que ocorreu amorfização do fármaco com mudanças evidentes em sua morfologia, e que o processo de extrusão promove uma interação do fármaco com o polímero, encontrando-se este disperso molecularmente nos carreadores. Essas informações também foram confirmadas nas fotografias de microscopia óptica e eletrônica por varredura (MEV) que demonstraram a formação de novas estruturas, promovidas pela interação do fármaco com o polímero quando submetidas ao processo de extrusão por HME.

Sendo assim, conclui-se que a utilização de HME se mostra como uma oportunidade para o desenvolvimento de novas formulações com FLZ em matrizes poliméricas, uma vez que oferece significativas vantagens

tecnológicas em relação aos processos convencionais utilizados e produtos disponíveis no mercado com o fármaco em estudo.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, H. E. P. P. J.; **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno**. 2009. 121f. Dissertação (Mestrado), Universidade de Porto, Porto, 2009.

ALVES, L. D. S. **Desenvolvimento de dispersões sólidas binárias visando o incremento da solubilidade aquosa do antirretroviral Efavirenz**. 2010. 131f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A.M; ROLIM, L. A; PRESMICH, G.M. A; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, Recife, vol. 33, n. 1, p.17-25, 2012.

ASHLAND. Klucel<sup>®</sup> Hydroxypropylcellulose in Hot-Melt Extrusion Applications. **Controlling drug solubility in immediate- and sustained-release tablets**, 2010.

ASHLAND. Klucel<sup>™</sup> hydroxypropylcellulose. **Physical and chemical properties**, 2012.

ASHLAND. Plasdone<sup>™</sup> S-630 copovidone. **Product Overview**, 2013.

ASHLAND. Plasdone<sup>™</sup> S-630 polymer - **Chemistry: PVP polymers and copolymers**, 2016.

ASHOUR, E.A.; KULKARNI,V.; ALMUTAIRY,B.; PARK, J. B.; SHAH, S. P.; MAJUMDAR,S.; LIAN,Z.; PINTO, E.; BI, V.; DURIG, T.; MARTIN, S. T.; REPKA, M. A. Influence of pressurized carbon dioxide on ketoprofen-incorporated hot-melt extruded low molecular weight hydroxypropylcellulose. **Drug Dev Ind Pharm**, p. 01-08, 2015.

ASHOUR, E. A.; MAJUMDAR, S.; ALSHETELI, A.; ALSHEHRI, S.; ALSULAYS, B.; FENG, X.; GRYCZKE, A.; KOLTER, K.; LANGLEY, N.; REPKA, M. A. Hot melt extrusion as an approach to improve solubility permeability and oral absorption of a psychoactive natural product, piperine. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Farmacopéia Brasileira**. Brasília, v.02, p. 966- 967, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada** – RDC Nº 899, de 29 de Maio de 2003.

BREITENBACH, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **Eur J Pharm Biopharm**, vol.54, p.107–117, 2002.

BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 222, n. 1, p.139-151, 2001.

CIRRI, M.; MURA,P.; RABASCO, A.M.; GINES, J. M.; MOYANO, J.R.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M. L. Characterization of ibuprofen binary and ternary dispersion with hydrophilic carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, vol. 30, n.1, p.65-74, 2004.

CROWLEY, M. M.; ZHANG, F.; REPKA, M. A.; THUMMA, S.; UPADHYE, S. B.; BATTU, S. K. et al., Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, vol. 33, p.909-926, 2007.

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

FRIZON, F. **Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões sólidas de loratadina em polivinipirrolidona.** 2011. 102 f. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

FROMTLING, R. A. Overview of medically important antifungal azole derivatives. **Clin. Microbiol., Rev.** vol.1, n.02, p.187-217, 1988.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 10 Ed. Editora McGrawHill, p. 801-805, 2005.

GRATIERI, T. **Sistemas de liberação ocular contendo fluconazol: obtenção, caracterização e liberação passiva e iontoforética in vitro e in vivo.** 2010. 189 f. Tese – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

JANSSENS, S.; ARMAS, H.; REMON, J. P.; VAN DEN MOOTER, G. The use of a new hydrophilic polymer, Kollicoat IR, in the formulation of solid dispersions of itraconazole. **Eur. J. Pharm. Sci.** vol. 30, p. 288-294, 2007.

JANSSENS, S.; DENIVELLE, S.; ROMBAUT, P.; MOOTER, P.G. Influence of polyethylene glycol chain length on compatibility and release characteristics of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethylene glycol/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol.35, p.203-210, 2008.

KOLHE, S.; CHAUDHARI, P.; MORE, D. Dissolution Enhancement of Poorly Water Soluble Efavirenz by *Hot melt extrusion* Technique. **Int J Drug Dev & Res**, vol.05, n. 2, p.368-381, 2013.

KOLTER, K.; KARL, M.; GRYCZKE, A. **Hot- Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers** Extrusion Compendium. 2 ed. 2012.

LEUNER, C; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions (Review Article). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol.50, n.1, p.47-60, 2000.

LIMA, A. N.; SOBRINHO, J. L. S.; CORRÊA JUNIOR, R. A.C.; ROLIM NETO, P. J. Alternative Technologies to Improve solubility of Poorly Water Soluble Drugs. **Latin American Journal of Pharmacy**, vol. 27, n.5, p.789-797, 2008.

MANIRUZZAMAN, M.; BOATENG, J.S.; SNOWDEN, M.J.; DOUROUMIS, D. A Review of Hot-Melt extrusion: Technology to Pharmaceutical Products. **ISRN Pharmaceutics**, vol. 2012, 2012.

MATOS, B.N. **Desenvolvimento de uma formulação tópica contendo nanopartículas de quitosana como estratégia para aumentar a penetração follicular de minoxidil sulfato no tratamento da alopecia androgênica**. 2014. 58f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

MOHAMMED, N.N.; MAJUMDAR, S.; SINGH, A.; DENG, W.; MURTHY, S. N.; PINTO, E.; TEWARI, D.; DURIG, T.; REPKA, M. A. Klucel™ EF and ELF polymers for immediate-release oral dosage forms prepared by melt extrusion technology. **AAPS PharmSciTech**. vol.13, n.04, p.1660-1668, 2012.

ONOUE, S.; SATO, H.; OGAWA, K.; KAWABATA, Y.; MIZUMOTO, T.; YUMINOKI, K, et al.; Improved dissolution and pharmacokinetic behavior of cyclosporine a using high-energy amorphous solid dispersion approach. **Int J Pharm**, vol. 399, p. 94–101, 2010.

PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., VYVYAN, J.R., Introdução à Espectroscopia, **Cengage Learning**, 2010.

PEREIRA, V. S. **Obtenção de dispersões sólidas microparticuladas de piroxicam por *spray congealing***. 2012. 137f. Dissertação (Mestrado).

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

PRODDUTURI, S.; URMAN, K. L.; OTAIGBE, J. U.; REPKA, M. A. Stabilization of hot-melt extrusion formulations containing solid solutions using polymer blends. **Pharm Sci Tech**, vol. 08, 2007.

REPKA, M.A; MAJUMDAR, S.; BATTU S. K; SRIRANGAM R.; UPADHYE, S. B. Applications of hot-melt extrusion for drug delivery. **Expert Opin. Drug Deliv.** p.1357-1376, 2008.

SATHIGARI, S. K.; RADHAKRISHNAN, V. K.; DAVIS, V. A.; PARSONS, D. L.; BABU, R. J. Amorphous-State Characterization of Efavirenz— Polymer Hot-Melt Extrusion Systems for Dissolution Enhancement. **J Pharm Sci.** vol. 101, n. 9, p. 3456-3464, 2012.

SHARMA, A.; JAIN, C. P. Solid dispersion: A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. **Int J Drug Deliv.** Vol.3, p. 149-70, 2011.

SINGH, M.C.; SAYYAD, A.B.; SAWANT,S.D. Review on various techniques of solubility enhancement of poorly soluble drugs with special emphasis on solid dispersion. **J Pharm Res.** vol. 3, p.2494-2501, 2010.

SINGHAL, S.; LOHAR,V.K.; ARORA,V. Hot Melt Extrusion Technique. **Webmed Central Pharmaceutical Sciencies**, vol.2, 2011.

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

WADE, JR, L.G. **Organic Chemistry.** Capítulo XII: Infrared Spectroscopy and Mass Spectrometry. 7. Ed. Editora Prentice Hall. 2010.



YUSUKE, S.; RUI, Y.; WENLIANG, Z.; XING, T. Nimodipine semi-solid capsules containing solid dispersion for improving dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 359, p. 144-149, 2008.