

Brenda de Espíndola

***PELLETS LIQUISSÓLIDOS COMO TECNOLOGIA
INOVADORA PARA A MELHORIA DO PERFIL DE
DISSOLUÇÃO DO RITONAVIR***

Dissertação submetida ao
Programa de Pós-Graduação
em Farmácia da Universidade
Federal de Santa Catarina para
a obtenção do Grau de Mestre
em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a
Bianca Ramos Pezzini
Coorientador: Prof. Dr.
Marcos Antonio Segatto Silva

Florianópolis
2018

Espindola, Brenda

PELLETS LIQUISSÓLIDOS COMO TECNOLOGIA INOVADORA
PARA A MELHORIA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO
RITONAVIR / Brenda Espindola ; orientador, Bianca
Ramos Pezzini, coorientador, Marcos Antonio
Segatto Silva, 2018.

145 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis,
2018.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Pellets liquissólidos. 3.
Kolliphor® EL, PEG 400, Kollidon® CL-SF. 4.
Dissolução de fármacos. 5. Ritonavir. I. Ramos
Pezzini, Bianca . II. Segatto Silva, Marcos Antonio
. III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Farmácia. IV. Título.

**“Pellets Liquissólidos como tecnologia inovadora para
a melhoria do perfil de dissolução do ritonavir”**

POR

Brenda de Espíndola

**Dissertação julgada e aprovada em
sua forma final pelo(a)
Orientador(a) e membros da
Banca Examinadora, composta
pelos Professores Doutores:**

Banca Examinadora:

THIAGO CAON

Prof(a). Dr(a). Thiago Caon (UFSC – Membro Titular)

Giovana Carolina Bazzo

Prof(a). Dr(a). Giovana Carolina Bazzo (UFSC – Membro Titular)

Bianca Ramos Pezzini

Prof(a). Dr(a). Bianca Ramos Pezzini (UFSC – Orientador(a))

**Prof(a). Dra. Tânia Beatriz Creczynski Pasa
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da
UFSC**

Florianópolis, 07 de março de 2018.

Dedico este trabalho aos meus pais, Laércio e Arlene, aos meus irmãos Manuela e Breno e ao Ismael, pelo amor incondicional e o apoio durante toda a trajetória do mestrado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por sempre estar iluminando meu caminho.

Aos meus pais, por todo incentivo, apoio e amor que sempre me deram ao longo de toda minha vida. Pessoas, estas, responsáveis por quem, hoje, sou. Nunca hesitaram em somar todos os esforços para me proporcionar meu desenvolvimento pessoal e profissional. Sou grata e tenho orgulho de tê-los como meus pais. Aos meus irmãos, Manu e Breno, e meus cunhados, Renato e Carol, que são meus parceiros de caminhada e sempre estarão ao meu lado. E a todos meus familiares que me deram apoio e me abençoaram para realização deste etapa.

Ao Ismael, um anjo da guarda em minha vida, que não só me apoiou e deu carinho ao longo desta caminhada, mas me ajudou nos experimentos, na formatação da dissertação e sempre esteve ao meu lado para me dar força e ir adiante. Ao seu lado, me torno a cada dia mais, uma pessoa melhor.

Ao professor Marcos Antonio Segatto e à professora Bianca Pezzini por me concederem a oportunidade de realizar o mestrado junto a eles. Agradeço imensamente por todo o ensinamento, dedicação, profissionalismo, confiança, apoio e incentivo demonstrado em todas as fases da realização deste trabalho. À professora Diva Sonaglio que me auxiliou em muitos momentos e sempre me apoiou. A todos os outros professoras que de alguma forma me auxiliaram e me apoiaram nesta trajetória.

Ao professor Humberto Ferraz e todos os integrantes do seu laboratório, DEINFAR/USP, que cederam espaço e me auxiliaram para a realização experimental de parte do meu projeto.

À minha eterna amiga, Josi, sei que como uma estrelinha, você me ilumina e me protege, “*para sempre sempre...*”.

Às minha amigas, Juliana Munari e Fran Bortollon, que foram presentes que o mestrado me deu. Só tenho a agradecer pela amizade, parceria e todo companheirismo e ensinamento que vocês me proporcionaram. Sempre levarei vocês em meu coração.

Ao André Beringhs, por quem tenho muita admiração, que me apoiou no início desta trajetória e me repassou muito conhecimento.

A todos os professores e colegas do LABCQ que convivi ao longo dos quatro anos que fiquei no laboratório. Tenho a certeza,

que cada pessoa que passou neste período contribuiu de alguma forma para meu crescimento profissional e pessoal.

Aos colegas do laboratório de farmacotécnica, Mari, Aline, Grazi e Jonas, que me auxiliaram em muitos momentos que precisei, agradeço imensamente a ajuda de todos.

À minha aluna de iniciação científica, Laura, que tive o prazer de estar me auxiliando nos experimentos.

Ao CNPq, CAPES, PGFar e UFSC, por todo apoio financeiro e por possibilitar a realização deste trabalho.

À empresa, na qual trabalho, Bioart Biocosmetics, por ter me liberado em todos os momentos que precisei para realização de tarefas do mestrado.

A todos, que mesmo não citados, contribuíram para a realização deste sonho.

Ao CNPq, CAPES, PGFar e UFSC, pelo todo apoio financeiro e por possibilitar a realização deste trabalho.

A todos, que mesmo não citados, contribuíram para a realização deste sonho.

"Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais. Sonhe, trace metas, estabeleça prioridades e corra riscos para executar seus sonhos. Melhor é errar por tentar do que errar por se omitir!"

(Augusto Cury)

RESUMO

Os *pellets* liquissólidos representam um sistema de liberação inovador para melhorar a taxa de dissolução de fármacos de baixa solubilidade. Uma limitação dos sistemas liquissólidos tradicionais (compactos liquissólidos) é a baixa capacidade de incorporar elevadas concentrações de fármaco e de solvente não volátil (SNV). Neste estudo, *pellets* liquissólidos (formulações LP1 e LP2) contendo 100 mg de ritonavir (RTV) por unidade de dosagem, 25% de celulose microcristalina (carreador), 30% de Kollidon® CL-SF (material de revestimento) e 30% de Kolliphor® EL (LP1) ou PEG 400 (LP2) (SNV) foram preparados por extrusão-esferonização e caracterizados quanto às propriedades de estado sólido, tecnológicas e de dissolução. A LP1 e a LP2 apresentaram alto rendimento de produção, estreita distribuição granulométrica, características morfológicas adequadas, excelentes propriedades de fluxo e baixa friabilidade. Foi observada a conversão polimórfica parcial do RTV da forma I (matéria-prima empregada) para a II durante o preparo da medicação líquida de ambas as formulações. A LP1 apresentou melhor desempenho que a LP2, com dissolução de 87,47% do fármaco em 60 min, que foi 1,7 e 9,2 vezes superior em relação ao RTV puro nas formas polimórficas I e II, respectivamente. Os perfis de dissolução da LP1 e da LP2 mostraram que o Kolliphor® EL é um SNV superior ao PEG 400 para *pellets* liquissólidos de RTV. A LP1 apresentou liberação mais rápida e maior eficiência de dissolução que o Norvir® comprimidos 100 mg (medicamento de referência), e desempenho promissor no teste preliminar de estabilidade, que mostrou a manutenção do perfil de dissolução do fármaco após 1 ano de armazenamento, em dessecador a temperatura ambiente (25 °C). Considerando que uma elevada carga de SNV foi incorporada com sucesso, que houve aumento da taxa de dissolução em relação do fármaco puro, além de boas perspectivas em relação à estabilidade do sistema, os *pellets* liquissólidos se mostraram promissores para a formulação de fármacos pouco solúveis de alta dosagem terapêutica, como o RTV.

Palavras-chave: *Pellets* liquissólidos, Kolliphor® EL, PEG 400, Kollidon® CL-SF, Dissolução de fármacos, Ritonavir

ABSTRACT

Liquisolid pellets are an innovative drug delivery system for improving the dissolution rate of low water soluble drugs. One limitation of the traditional liquisolid systems (liquisolid compacts) is the low capacity to incorporate high concentrations of drug and of nonvolatile solvent (NVS). In this study, liquisolid pellets formulations (LP1 and LP2) containing 100 mg ritonavir (RTV) per unit dose, 25% microcrystalline cellulose (carrier), 30% Kollidon® CL-SF (coating and disintegrating material), and 30% Kolliphor® EL or PEG 400 (non-volatile solvent) were prepared and characterized regarding their technological, dissolution and solid-state properties. LP1 and LP2 showed high batch yield, narrow size distribution, good morphological properties, excellent flowability, and low friability. The partial polymorphic conversion of RTV from polymorph I (raw material used) to II was observed during the preparation of the liquid medication of both formulations. LP1 achieved better performance than LP2, with 87.47% of drug dissolved in 60 min, which was 1.7-fold and 9.2-fold higher than pure RTV in polymorphic forms I and II, respectively. The dissolution profiles of LP1 and LP2 demonstrated that Kolliphor® EL is a superior NVS for RTV liquisolid pellets than PEG 400. LP1 showed faster drug release and higher dissolution efficiency than Norvir® 100 mg tablets (reference drug), and promising performance in preliminary stability test, with maintenance of the drug dissolution profile after 1 year of storage in desiccator at room temperature. Considering the high NVS load successfully incorporated and the increase in the drug dissolution profile as compared to the pure RTV, in addition to good perspectives regarding the stability of the system, the liquisolid pellets showed to be promising for the formulation of poorly soluble drugs with high therapeutic dosage, such as RTV.

Keywords: Liquisolid pellets, Kolliphor® EL, PEG 400, Kollidon® CL-SF, Drug dissolution, Ritonavir

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Etapas do processo de obtenção de formulações liquissólidas.....	36
Figura 2 - Configuração de placas de esferonização: (A) de ranhuras perpendiculares e (B) de ranhuras radiais.....	58
Figura 3 - Mecanismos de formação de <i>pellets</i> por esferonização de acordo com (a) Rowe: I - cilindro; II - cilindro de extremidades arredondadas; III - halter; IV - elipse; V - esfera (ROWE, 1985). (b) Baert e Remon: I - cilindro; II - corda; III - haltere; IV - esfera com cavidade; V - esfera (BAERT; REMON, 1993).....	59
Figura 4 - Estrutura química do RTV com indicação dos grupos funcionais.	67
Figura 5 - Redes de ligações de hidrogênio do RTV nas formas cristalinas I e II.	72
Figura 6 – Reação de formação da semente heteronuclear da forma II do RTV.	73
Figura 7 - Cromatograma obtido com o método de quantificação do RTV.....	87
Figura 8 - Cromatogramas obtidos para soluções preparadas a partir de: A - celulose microcristalina (CMC); B - crospovidona; C - Koliphor® EL; D - PEG 400; e E - lauril sulfato de sódio, empregando o método proposto para a quantificação do RTV.	88
Figura 9 - Curva de calibração média (n=3) obtida para o método de quantificação do RTV por cromatografia líquida de alta eficiência.	90
Figura 10 - Imagens microscópicas (7,5x) das frações úteis (850 - 1180 µm) dos <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.	96
Figura 11 - Distribuição granulométrica dos <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.	97
Figura 12 - Imagens de MEV dos <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.	100
Figura 13 - Curvas DSC das formas polimórficas I e II do RTV.	101
Figura 14. Curvas DSC do polimorfo I do RTV, das misturas binárias 1:1 (m/m) do polimorfo I com celulose microcristalina (CMC) e crospovidona, e das formulações de <i>pellets</i> convencionais (CP1, CP2) e liquissólidos (LP1, LP2) de RTV.....	103

Figura 15. Imagens do ensaio de microscopia com estágio de aquecimento das medicações líquidas. Linha A - RTV:Kolliphor® EL (1:2, m/m). Linha B - RTV:PEG 400 (1:2, m/m).	104
Figura 16 - Espectros de FTIR dos polimorfos I e II do RTV e dos <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) contendo o fármaco.	105
Figura 17 - Difratomogramas dos polimorfos I e II do RTV e das medicações líquidas RTV:Kolliphor® EL (1:2 m/m) e RTV:PEG 400 (1:2 m/m), destacando as principais reflexões características de cada forma cristalina do fármaco.....	107
Figura 18 - Difratomogramas de raio-X da celulose microcristalina (CMC), crospovidona e <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2).	109
Figura 19 - Perfis de dissolução dos polimorfos I e II do RTV e dos <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e L2) de RTV. Cada ponto representa a média ± desvio padrão (n = 3)...	110
Figura 20 - Comportamentos de desintegração dos <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV durante o teste de dissolução.	111
Figura 21 - Perfis de dissolução dos <i>pellets</i> liquissólido, LP1, e do medicamento de referência, Norvir®. Cada ponto representa a média ± desvio padrão (n = 3).	114
Figura 22 - Perfis de dissolução da formulação LP1 de <i>pellets</i> liquissólidos antes e após 1 ano de armazenamento em dessecador, a temperatura ambiente (25 °C). Cada ponto representa a média ± desvio padrão (n = 3).....	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de aplicações da tecnologia de liquissólidos para aumentar a taxa de dissolução de diferentes fármacos.	38
Tabela 2 - Exemplos de solventes não voláteis (SNV) empregados em formulações liquissólidas e descrição de suas principais características e aplicações na área farmacêutica.	41
Tabela 3 - Exemplos de carreadores empregados em formulações liquissólidas e descrição de suas principais características e aplicações na área farmacêutica.	45
Tabela 4 - Exemplos materiais de revestimento empregados em formulações liquissólidas e descrição de suas principais características e aplicações na área farmacêutica.	50
Tabela 5 - Classes de medicamentos antirretrovirais.	63
Tabela 6 - Exemplos de sistemas descritos na literatura para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas do RTV.....	68
Tabela 7 - Parâmetros físicos das formas cristalinas de RTV.....	73
Tabela 8 - Composição dos <i>pellets</i> convencionais e liquissólidos de RTV.....	79
Tabela 9 – Parâmetros obtidos a partir da curva de calibração média (n=3) do método de quantificação do RTV por cromatografia líquida de alta eficiência.	90
Tabela 10 - Solubilidade do RTV, na forma polimórfica I, em PEG 400, Kolliphor® EL e Tween 80 (solventes não voláteis - SNV)..	92
Tabela 11 - Quantidade de água necessária para a extrusão-esferonização, tempo de esferonização, rendimento do lote e rendimento da fração útil (850 - 1180 µm) dos <i>pellets</i> liquissólidos (LP1 e LP2) e convencionais (CP1 e CP2) de RTV.....	92
Tabela 12 - Índice de esfericidade (IE), razão de Hausner (RH) e índice de Carr (IC) dos <i>pellets</i> convencionais (CP1, CP2) e liquissólidos (LP1, LP2).....	98
Tabela 13 - Áreas superficiais específicas e volumes de poro dos <i>pellets</i> convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.....	99
Tabela 14 - Parâmetros das curvas DSC dos polimorfos I e II do RTV, das misturas binárias 1:1 (m/m) do polimorfo I com celulose microcristalina (CMC) e com crospovidona, e das formulações de <i>pellets</i> convencionais (CP1, CP2) e liquissólidos (LP1, LP2) de RTV.....	101
Tabela 15 - Análise dos difratogramas das medicações líquidas (RTV:Kolliphor® EL ou PEG 400 1:2, m/m) em comparação aos	

dos obtidos experimentalmente e na literatura (BAUER *et al.*,
2014; CCDC*) para os polimorfos I e II do fármaco. 108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Antirretroviral
ASE	Área Superficial Específica
AZT	Azidotimidina
BET	<i>Brunauer-Emmett-Teller</i>
BJH	<i>Barrett-Joyner-Halenda</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CMC	Celulose microcristalina
CP1	<i>Pellets</i> Convencionais 1
CP2	<i>Pellets</i> Convencionais 2
CYP2D6	Citocromo P450 2D6
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
D1	Diâmetro da partícula
D2	Diâmetro perpendicular a D1
DDI	Didanosina
DRXP	Difração de Raios-X de Pó
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
ED	Eficiência de Dissolução
ED _{60min}	Eficiência de dissolução em 60 minutos
EUA	Estados Unidos da América
f ₂	Fator de semelhança
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR	Infravermelho por Transformada de Fourier
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HLB	Balanco hidrofílico-lipofílico
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IC	Índice de Carr
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IE	Índice de esfericidade
LD	Limite de detecção

L_f	Fator de carga de líquido
LP1	<i>Pellets</i> Liquissólidos 1
LP2	<i>Pellets</i> Liquissólidos 2
LQ	Limite de quantificação
LT-CD4	Linfócito T CD4+
m/m	Massa/massa
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
PEG	Poli(etil)enoglicol
PG	Propil(en)oglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
Q	Massa de carreador
Q	Massa de material de revestimento
Q _{15min}	Percentual de fármaco dissolvido em 15 minutos
Q _{30min}	Percentual de fármaco dissolvido em 30 minutos
R ²	Coefficiente de determinação
RH	Razão de Hausner
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RTV	Ritonavir
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SKF	Smith Kline & French
SNV	Solvente não volátil
SUS	Sistema Único de Saúde
TARV	Tratamento Antirretroviral
TGI	Trato gastrointestinal
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
W	Massa de medição líquida
ΔH	Varição de entalpia
Pa	Densidade aparente
Pc	Densidade de compactação
Φ	Potencial de fluidez
Ψ	Potencial de compressibilidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	29
1.1	OBJETIVOS	31
1.1.1	Objetivo Geral	31
1.1.2	Objetivos Específicos	31
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	35
2.1	SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS.....	35
2.1.1	Histórico, definições e aspectos gerais	35
2.1.2	Excipientes empregados.....	41
2.1.2.1	<i>Solvente não volátil</i>	41
2.1.2.2	<i>Carreador</i>	44
2.1.2.3	<i>Material de revestimento</i>	49
2.1.3	Mecanismos envolvidos na liberação do fármaco	52
2.1.4	Vantagens e Limitações	52
2.1.5	<i>Pellets</i> liquissólidos	53
2.2	SISTEMAS MULTIPARTICULADOS.....	54
2.2.1	<i>Pellets</i>	55
2.2.1.1	<i>Extrusão-esferonização</i>	57
2.3	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA	60
2.4	RITONAVIR.....	64
2.4.1	Farmacodinâmica.....	64
2.4.2	Farmacocinética	65
2.4.3	Propriedades físico-químicas	66
2.4.4	Polimorfismo.....	70
3	METODOLOGIA.....	77
3.1	MATERIAIS.....	77
3.2	MÉTODOS	77
3.2.1	Método para a quantificação do fármaco	77
3.2.1.1	<i>Avaliação da especificidade</i>	78
3.2.1.2	<i>Avaliação da linearidade e dos limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ)</i>	78
3.2.2	Teste de solubilidade	79
3.2.3	Preparação dos <i>pellets</i> convencionais e liquissólidos	79
3.2.4	Distribuição granulométrica	80
3.2.5	Densidade aparente e de compactação	80
3.2.6	Razão de Hausner e Índice de Carr.....	81

3.2.7	Índice de esfericidade	81
3.2.8	Friabilidade	81
3.2.9	Medidas de Brunauer-Emmett-Teller (BET)	82
3.2.10	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	82
3.2.11	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e microscopia óptica acoplada com aquecimento	82
3.2.12	Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR)	82
3.2.13	Difração de raios X de pó (DRX)	83
3.2.14	Doseamento	83
3.2.15	Teste de dissolução	83
3.2.16	Comparação com o medicamento de referência (Norvir®)	84
3.2.17	Teste preliminar de estabilidade	84
3.2.18	Análise estatística	84
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	87
4.1	MÉTODO PARA A QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO	87
4.1.1	Avaliação da especificidade	87
4.1.2	Linearidade, LQ e LD	89
4.2	TESTE DE SOLUBILIDADE	91
4.3	PREPARAÇÃO DOS PELLETS CONVENCIONAIS E LIQUISSÓLIDOS	92
4.4	FRIABILIDADE	98
4.5	MEDIDAS DE BRUNAUER-EMMETT-TELLER (BET)	99
4.6	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	99
4.7	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) E MICROSCOPIA ÓPTICA ACOPLADA COM AQUECIMENTO	101
4.8	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	104
4.9	DIFRAÇÃO DE RAIOS-X DE PÓ (DRXP)	106
4.10	TESTE DE DISSOLUÇÃO	109
4.11	COMPARAÇÃO COM O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA (NORVIR®)	113
4.12	TESTE PRELIMINAR DE ESTABILIDADE	114
5	CONCLUSÃO	119

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123
APÊNDICE A	141
APÊNDICE B	143

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As propriedades físico-químicas dos fármacos são fatores importantes no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, uma vez que influenciam diretamente na biodisponibilidade e, portanto, na eficácia terapêutica do produto. Estudos mostram que mais de 70% dos candidatos a novos fármacos e cerca de 40% dos fármacos comercializados em formas farmacêuticas orais de liberação imediata apresentam baixa solubilidade aquosa (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2015a; KALEPU; NEKKANTI, 2015; DI; FISH; MANO, 2012; KAWABATA *et al.*, 2011). A reduzida solubilidade da substância ativa é um grande desafio para a obtenção de formulações farmacêuticas bem sucedidas, que apresentem biodisponibilidade satisfatória, portanto, existe grande interesse no desenvolvimento de técnicas capazes de melhorar as taxas de dissolução de fármacos (KAWABATA *et al.*, 2011).

Muitas técnicas são estudadas para incrementar as propriedades de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos, entre elas a micronização (SEO *et al.*, 2016; VANDANA *et al.*, 2014), a formação de complexos com ciclodextrinas (TOPUZ; UYAR, 2017; KURKOV; LOFTSSON, 2013), a obtenção de dispersões sólidas (SUN; PAN, 2017; BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016), os sistemas auto-emulsificantes (SOLIMAN; IBRAHIM; GHORAB, 2016; KOHLI *et al.*, 2010) e os sistemas liquissólidos (LU *et al.*, 2017; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

Entre as mencionadas tecnologias, as formulações liquissólidas destacam-se por seu caráter inovador e também por serem bastantes promissoras em termos de viabilidade comercial, pois apresentam boa relação custo-eficácia e grande potencial para a produção industrial (LU *et al.*, 2017; VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2013; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

A teoria clássica sobre os sistemas liquissólidos os define como pós de fluxo livre, compressíveis ou compactáveis. São obtidos a partir da incorporação de uma medicação líquida, contendo o fármaco solubilizado ou disperso em um solvente não volátil (SNV), em excipientes sólidos, denominados de carreador e de material de revestimento (SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999; SPIREAS; BOLTON, 1998).

Os sistemas liquissólidos apresentam diversos benefícios, por exemplo, os excipientes utilizados são facilmente disponíveis e de baixo custo; o processo de produção é semelhante ao empregado para os comprimidos e as cápsulas convencionais, tornando-o simples e barato; e

a tecnologia possibilita a liberação imediata ou prolongada do fármaco, dependendo da seleção adequada dos adjuvantes de formulação. Dessa forma, pode-se esperar que os sistemas liquissólidos desempenhem um importante papel na próxima geração de formas farmacêuticas sólidas (LU *et al.*, 2017; ELKORDY; TAN; ESSA, 2013; KHAMES, 2013; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

Apesar das diversas vantagens, os sistemas liquissólidos clássicos (compactos liquissólidos, na forma de comprimidos ou cápsulas) apresentam algumas limitações, como a baixa capacidade de incorporar altas concentrações de fármaco e de SNV, o que dificulta a aplicação da tecnologia para fármacos de elevada dosagem terapêutica. Isso ocorre porque o carreador e o material de revestimento absorvem quantidades limitadas de líquido enquanto ainda mantêm propriedades aceitáveis de fluxo e de compressão. Porém, quando a dosagem do fármaco é elevada na formulação, é necessário aumentar também a carga de SNV para que um adequado perfil de dissolução seja atingido. Assim, elevados níveis de excipientes sólidos se tornam necessários para a total incorporação da medicação líquida e, como consequência, há um considerável aumento de massa e de volume da formulação final, prejudicando ou inviabilizando a administração oral. Outra limitação é que alguns sistemas liquissólidos apresentam problemas de fluxo, complicando os processos de encapsulamento ou compressão da formulação para a obtenção da forma farmacêutica final (LU *et al.*, 2017; JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 2014; HENTZSCHEL *et al.*, 2012; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

O nosso grupo de pesquisa, recentemente, publicou um trabalho (PEZZINI *et al.*, 2016) propondo os *pellets* liquissólidos como aprimoramento e expansão da tecnologia de liquissólidos, o que possibilitou resolver completamente as dificuldades relacionadas ao fluxo das formulações e agregar as vantagens das formas farmacêuticas multiparticuladas ao sistema. O estudo consistiu em uma inovação, uma vez que até então a literatura não descrevia a associação das duas tecnologias (*pellets* e sistemas liquissólidos) e a utilização da crospovidona como material de revestimento em formulações liquissólidas.

Dado o carácter inovador dos *pellets* liquissólidos, a realização de estudos científicos complementares é essencial para o pleno desenvolvimento e para a exploração de todo o potencial tecnológico e terapêutico do sistema. Novos aspectos que devem ser investigados incluem: (1) a capacidade de incorporação de dosagens elevadas de fármacos de baixa solubilidade, mantendo um perfil de dissolução

adequado e (2) a viabilidade de utilização de quantidades elevadas de SNV sem prejuízo das propriedades tecnológicas. Esses dois aspectos, que são críticos para a adoção bem-sucedida dos *pellets* liquissólidos como um novo sistema de administração de fármacos, e até então inéditos, são investigados no presente trabalho.

O ritonavir (RTV), fármaco selecionado para este estudo, é um agente antirretroviral utilizado no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), na forma de comprimidos com dosagem de 100 mg, sob o nome comercial Norvir[®]. O RTV é um fármaco de alta dosagem e baixa solubilidade, categorizado na classe biofarmacêutica II (CHOWDARY; ANNAMMADEVI; ANUSHA, 2012; SINHA *et al.*, 2010; THO *et al.*, 2010) ou na IV (DENGALÉ *et al.*, 2015). Apresenta polimorfismo (cinco formas polimórficas atualmente conhecidas), o que levou o Norvir[®], originalmente comercializado na forma de cápsulas moles, a ser retirado do mercado, em 1998, por problemas de dissolução (CHADHA *et al.*, 2013).

A grande relevância terapêutica do RTV e os desafios impostos pelas suas propriedades físico-químicas à produção de formulações com características de dissolução e biodisponibilidade adequadas, tornam o fármaco um modelo interessante para estudar a preparação dos *pellets* liquissólidos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 *Objetivo Geral*

Desenvolver e caracterizar *pellets* liquissólidos empregando alta carga de solvente não volátil (SNV) a fim de melhorar o perfil de dissolução do RTV, um fármaco de baixa solubilidade e alta dosagem.

1.1.2 *Objetivos Específicos*

- Produzir formulações de *pellets* liquissólidos e convencionais (para fins de comparação) de RTV;
- Caracterizar as formulações de *pellets* quanto às propriedades tecnológicas (área de superfície, porosidade, granulometria, densidade, esfericidade, fluxo e friabilidade);
- Caracterizar o estado sólido do fármaco nas formulações de *pellets* (MEV, DSC, FTIR, DRXP);

- Avaliar os teores de fármaco e os perfis de dissolução das formulações de *pellets*;
- Selecionar a formulação de *pellets* liquissólidos com o melhor desempenho e submetê-la a uma avaliação comparativa com o medicamento de referência (Novir[®] comprimidos 100 mg), quanto ao perfil de dissolução e a um estudo preliminar de estabilidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SISTEMAS LIQUISSÓLIDOS

2.1.1 *Histórico, definições e aspectos gerais*

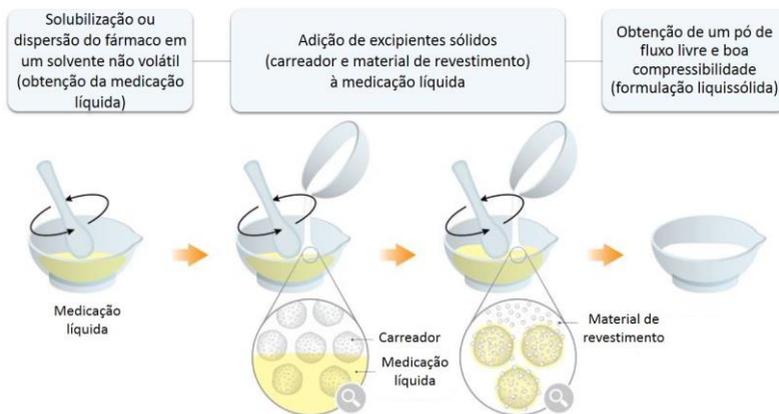
Os sistemas liquissólidos são descendentes das "soluções pulveréas", uma técnica mais antiga, já obsoleta, que também visava melhorar o perfil de dissolução de fármacos. Uma solução pulveréa era definida como uma solução do fármaco em um solvente não volátil (SNV; por exemplo, os polietilenoglicóis e a glicerina) convertida em um pó de aparência seca e não aderente, por meio da adsorção do líquido em excipientes sólidos inertes de grande área de superfície, denominados de carreador (por exemplo, diferentes tipos de celulose) e de material de revestimento (por exemplo, a sílica) (SPIREAS; JAROWSKI; ROHERA, 1992). No entanto, as soluções pulveréas apresentavam limitações, tais como a baixa capacidade de fluxo, o extravasamento de líquido quando submetidas à compressão (fenômeno de *liquid-squeezing-out*) e a incapacidade de formar comprimidos de adequada dureza, inviabilizando, assim, a sua aplicação industrial (SPIREAS; SADU; GROVER, 1998).

Spiro S. Spireas foi o primeiro a estudar os sistemas liquissólidos, em sua tese de doutorado, defendida em 1993, na St. John's University, em Nova York, nos Estados Unidos. Em 1998, foram publicados os primeiros artigos sobre a efetividade dos sistemas liquissólidos em melhorar as propriedades de dissolução de fármacos pouco solúveis, utilizando a prednisolona (SPIREAS; SADU, 1998) e a hidrocortisona (SPIREAS; SADU; GROVER, 1998) como modelos. Spiro S. Spireas e Sanford M. Bolton publicaram uma patente, em 1998, descrevendo os método de preparação dos sistemas liquissólidos, e também um modelo matemático que possibilita calcular as quantidades ideais de carreador e de material de revestimento para que a formulação atinja propriedades aceitáveis de fluxo e de compressão (SPIREAS; BOLTON, 1998). Nos anos seguintes, novas patentes foram publicadas acerca dos sistemas liquissólidos por Spireas e colaboradores (SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999).

A teoria clássica dos sistemas liquissólidos os define como pós de fluxo livre, compressíveis ou compactáveis, obtidos a partir de medicações líquidas. O seu processo de preparação envolve a solubilização ou a dispersão de um fármaco em um SNV, originando a

medicação líquida que, em seguida, é incorporada ao carreador e adsorvida por suas partículas sólidas, resultando em uma mistura ainda úmida. Então, um material de revestimento sólido de reduzida granulometria é adicionado à mistura e se deposita sobre a superfície das partículas do carreador, recobrando-as e adsorvendo o líquido presente, dessa forma, conferindo um aspecto “seco” à formulação, como ilustrado na Figura 1. A seleção adequada dos adjuvantes de formulação permite que a técnica seja empregada para aumentar a taxa de dissolução ou prolongar a liberação de fármacos (SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999; SPIREAS; BOLTON, 1998).

Figura 1 - Etapas do processo de obtenção de formulações liquissólidas.



Fonte: Adaptado de PEZZINI *et al.* (2016).

As quantidades requeridas de carreador (Q) e de material de revestimento (q) são calculadas pelo emprego do modelo matemático proposto por Spireas e colaboradores, o qual é baseado na premissa de que um pó pode reter apenas quantidades limitadas de líquido, enquanto mantém propriedades aceitáveis de fluxo e de compressão. Elementos importantes para esses cálculos são a razão de excipiente (R), o fator de carga de líquido (L_f) e a massa de medicação líquida (W) (SPIREAS; BOLTON, 1999, SPIREAS; BOLTON, 1998, SPIREAS; SADU, 1998, SPIREAS; SADU; GROVER, 1998).

$$R = \frac{Q}{q} \quad (1)$$

$$Lf = \frac{W}{Q} \quad (2)$$

A forma farmacêutica final é produzida pela conversão da formulação liquissólida em cápsulas ou comprimidos, denominados de compactos liquissólidos, havendo a adição de outros excipientes, como desintegrante e lubrificante, se necessário. São também descritos os microssistemas liquissólidos, originalmente definidos como cápsulas contendo um sistema liquissólido, em que um polímero hidrofílico, por exemplo, a polivinilpirrolidona (PVP), é adicionado à medicação líquida, antes da sua incorporação ao carreador e da adição do material de revestimento, resultando em fluxo adequado ao encapsulamento e produzindo uma unidade de tamanho até cinco vezes inferior em relação aos compactos liquissólidos (SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999; SPIREAS; BOLTON, 1998; SPIREAS; SADU; GROVER, 1998; SPIREAS; SADU, 1998). Posteriormente, os microssistemas liquissólidos foram propostos na forma de comprimidos (JAVADZADEH; JAFARI-NAVIMIPOUR; NOKHODCHI, 2007).

Embora menos estudados, sistemas liquissólidos de liberação prolongada podem ser também obtidos, por exemplo, (1) pela adição de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) à formulação (SPIREAS; BOLTON, 1998); (2) por meio da utilização de carreadores hidrofóbicos (Eudragit[®] RL ou Eudragit[®] RS), associada ou não à granulação úmida com solução de HPMC (JAVADZADEH; MUSAALREZAEI; NOKHODCHI, 2008; ADIBKIA *et al.*, 2014); (3) mediante o uso de Eudragit[®] RL ou Eudragit[®] RS como carreador, associado ou não à adição de HMPC na medicação líquida (NOKHODCHI *et al.*, 2010).

Recentemente, *pellets* liquissólidos foram desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, estendendo a tecnologia de liquissólidos às formas farmacêuticas multiparticuladas (PEZZINI *et al.*, 2016). Essa abordagem é apresentada no item 2.1.5.

A partir das primeiras publicações sobre os compactos liquissólidos, no final da década de 90, e até a atualidade, vários trabalhos vêm sendo desenvolvidos sobre a aplicação da tecnologia para diversos fármacos. Alguns exemplos são apresentados na Tabela 1, apontando os fármacos, os SNV, os carreadores, os materiais de revestimento e os tipos de forma farmacêutica empregados. Como se pode observar (Tabela 1), o comprimido é a forma farmacêutica mais empregada nos estudos sobre os sistemas liquissólidos.

Tabela 1 - Exemplos de aplicações da tecnologia de liquissólidos para aumentar a taxa de dissolução de diferentes fármacos.

Fármaco	SNV	Carreador & material de revestimento	Forma farmacêutica	Referência
Progesterona	PEG 400	Aluminometasilicato de magnésio & Sílica	Comprimido	JADHAV; IRNY; PATIL, 2017
Risperidona	Transcutol [®] HP, Labrasol [®] e Labrasol:Labrafil (1:1)	CMC & Sílica	Comprimido	KHAMES, 2017
Rosuvastatina	PEG 400	Aluminometasilicato de magnésio & Sílica	Comprimido	VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJZIOK, 2017
Felodipino	PEG 400 e Cremophor [®] EL	CMC & Crospovidona	<i>Pellets</i>	PEZZINI et al., 2016
Citrato de mosapride	Glicerol formal	CMC, manitol, lactose & Sílica	Comprimido	BADAWY; KAMEL; SAMMOUR, 2016
Cloridrato de raloxifeno	Cremophor [®] EL, Capmul [®] PG-8 e Transcutol [®] P	CMC & Sílica	Comprimido	KOMALA et al., 2015
Norfloxacino	PEG 200, Synperonic [®] PE/L-61	CMC & Sílica	Comprimido	SULIMAN; ANDERSON; ELKORDY, 2014
Clonazepam	PG	CMC & Sílica	Comprimido	SANKA et al., 2014
Glibenclamida	PEG 400, Synperonic [®] PE/L44, Cremophor [®] ELP	CMC & Sílica	Comprimido	JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 2014

Griseofulvina	Cremophor® EL	Lactose monohidratada & Sílica	Pó	ELKORDY et al., 2013
Candesartana cilexetil	Polissorbato 80	CMC & Sílica	Comprimido	SAYYAD; TULSANKAR; KOLAP, 2013
Griseofulvina	PEG 300	CMC, Aluminometasilicato de magnésio & Sílica, Aluminometasilicato de magnésio	Comprimido	HENTZSCHEL et al., 2012
Furosemida	Synperonic® PE/L 81	CMC & Sílica	Comprimido	AKINLADE et al., 2010
Griseofulvina	PEG 400	CMC & Sílica	Comprimido	YADAV; YADAV, 2010
Lamotrigina	PEG 400	CMC & Sílica	Comprimido	YADAV; YADAV, 2010
Bromexina HCl	PG	CMC & Sílica	Comprimido	GUBBI; JARAG, 2009
Naproxeno	Cremophor® EL	CMC & Sílica	Comprimido	TIONG; ELKORDY, 2009
Famotidina	PG	CMC & Sílica	Comprimido	FAHMY; KASSEM, 2008
Carbamazepina	PEG 200	CMC & Sílica	Comprimido	JAVADZADE; JAFARI- NAVIMPOUR; NOKHODCHI, 2007
Indometacina	PG	CMC & Sílica	Comprimido	JAVADZADEH et al., 2007a; NOKHODCHI et al., 2005
Piroxicam	Polissorbato 80	CMC, lactose, amido ou sorbitol & Sílica	Comprimido	JAVADZADEH et al., 2007b

Clofibrato (líquido)	-	CMC & Sílica	Comprimido	SPIREAS, 2002
Metictlotiazida	PEG 400	CMC & Sílica	Comprimido	SPIREAS, 2002; SPIREAS; WANG; GROVER, 1999
Hidrocortisona	PG	CMC & Sílica	Comprimido	SPIREAS, 2002 SPIREAS; SADU; GROVER, 1998.
Glibenclamida	PEG 400	CMC & Sílica	Comprimido	DARWISH; EL- KAMEL, 2001
Hidroclorotiazida	PEG 200	CMC + carbonato de magnésio & sílica	Comprimido	KHALED, 1998

CMC: celulose microcristalina, PEG: polietilenoglicol; PG: propilenoglicol

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

2.1.2 Excipientes empregados

2.1.2.1 Solvente não volátil

Os SNV são solventes orgânicos inertes, de elevada temperatura de ebulição, baixa ou média viscosidade, preferencialmente miscíveis com a água e devem apresentar elevada capacidade de solubilização do fármaco (SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999; SPIREAS; BOLTON, 1998). Parâmetros físico-químicos como a polaridade, a lipofilicidade, a viscosidade e a estrutura química devem ser consideradas na seleção do SNV, uma vez que podem ter efeito significativo no perfil de dissolução da formulação (LU *et al.*, 2017; ELKORDY *et al.*, 2012; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; SPIREAS; SADU, 1998). Esses solventes devem ser inertes e seguros para a administração oral (LU *et al.*, 2017; AKINLADE *et al.*, 2010; GUBBI; JARAG, 2009; NOKHODCHI *et al.*, 2005; SPIREAS; SADU, 1998), sendo alguns exemplos, suas principais características e aplicações farmacêuticas apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Exemplos de solventes não voláteis (SNV) empregados em formulações liquissólidas e descrição de suas principais características e aplicações na área farmacêutica.

SVN	Nome comercial	Principais características e aplicações
Macroglicérol ricinoleato	Kolliphor® EL, Cremophor® EL	Tensoativo não iônico hidrofílico de odor fraco e característico. Apresenta-se como um líquido oleoso amarelo pálido e límpido a 26 °C. É um agente emulsionante e solubilizante, usado para produzir preparações líquidas aquosas contendo óleos voláteis, vitaminas lipossolúveis e outras substâncias hidrofóbicas (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009). Apresenta efeito inibidor da glicoproteína-P e, assim, pode aumentar a absorção intestinal de fármacos (ELKORDY <i>et al.</i> , 2013).

Polietilenoglicóis (PEG)	Macrogol [®] , Carbowax [®] , Lutrol [®]	Tensoativos não iônicos biodegradáveis obtidos por polimerização do óxido de etileno. São obtidos de fontes renováveis, como óleos vegetais. São constituídos de unidades repetidas de etilenoglicol, originando vários derivados de pesos moleculares diferentes, com aplicações distintas. À temperatura ambiente, os PEG que apresentam peso molecular entre 200 - 600 são líquidos viscosos claros, incolores ou ligeiramente amarelos, de odor leve e característico, e sabor amargo. Os PEG ≥ 1000 são sólidos de cor branca ou esbranquiçada, de consistência pastosa à flocos cerosos, com odor leve. São usados como agentes emulsionantes e solubilizantes em preparações líquidas aquosas contendo óleos voláteis, vitaminas lipossolúveis e outras substâncias hidrofóbicas (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).
Polissorbatos	Tween [®]	Tensoativos não iônicos hidrofílicos, formados por ésteres de ácidos graxos de sorbitol e seus anidridos copolimerizados. Diferentes polissorbatos estão disponíveis de acordo com o tipo de ácido graxo de origem e o grau de etoxilação. Os polissorbatos têm odor característico e sabor amargo. A maioria deles se apresenta como um líquido oleoso amarelo a 25 °C. São

	utilizados como agentes emulsionantes na preparação de emulsões óleo-em-água, como agentes solubilizantes para uma variedade de substâncias (por exemplo, óleos essenciais e vitaminas solúveis em óleo) e como agentes molhantes. São úteis na melhoria da biodisponibilidade de fármacos que são substratos para a glicoproteína-P (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).
Poloxâmeros	Synperonic [®] , Pluronic [®]
	Copolímeros de polioxietileno (segmento hidrofílico)-polioxipropileno (segmento hidrofóbico) não iônicos utilizados principalmente como agentes emulsionantes, solubilizantes ou molhantes. Há vários tipos disponíveis, que diferem apenas nas quantidades relativas de óxidos de propileno e de etileno adicionados durante a produção. Geralmente se apresentam como grânulos brancos, cerosos, de fluxo livre, ou como sólidos fundidos, praticamente inodoros e insípidos. À temperatura ambiente, o poloxâmero 124 ocorre como um líquido incolor (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

A seleção de um SNV que apresente maior capacidade de solubilizar o fármaco resulta no aumento da fração do fármaco molecularmente disperso (solubilizado) na medicação líquida, o que favorece o incremento da taxa de dissolução (LU *et al.*, 2017;

NOKHODCHI; HENTZSCHEL; SAKMANN; LEOPOLD, 2011; GUBBI; JARAG, 2009; NOKHODCHI *et al.*, 2005).

Outro aspecto importante é a proporção fármaco:SNV. O aumento da concentração do fármaco na medicação líquida pode fazer com que o limite de solubilidade seja excedido, diminuindo a fração de fármaco solubilizado e, conseqüentemente, reduzindo a taxa de dissolução (HENTZSCHEL *et al.*, 2012; ELKORDY *et al.*, 2012).

A capacidade do SNV de solubilizar o fármaco interfere também na massa final da formulação. Quanto maior a solubilidade do fármaco no SNV, menor será a quantidade requerida do solvente para dispersar ou solubilizar o fármaco e, conseqüentemente, menores as quantidades de carreador e de material de revestimento necessárias para absorver a medicação líquida, resultando em uma menor massa da formulação final (LU *et al.*, 2017; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; GUBBI; JARAG, 2009; NOKHODCHI *et al.*, 2005).

A seleção do SNV também depende do objetivo da formulação. Um SNV com elevada capacidade de solubilizar o fármaco deve ser empregado nos casos em que se deseja aumentar a taxa de dissolução (LU *et al.*, 2017; ELKORDY *et al.*, 2012; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; NOKHODCHI *et al.*, 2005). Porém, se o objetivo é prolongar a liberação do fármaco, uma alternativa pode ser selecionar um SNV com menor capacidade de solubilização do fármaco (LU *et al.*, 2017; ELKORDY *et al.*, 2012; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

2.1.2.2 Carreador

O carreador, em um sistema liquissólido, desempenha o papel principal de absorver/reter a medicação líquida (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2014), sendo vários exemplos de excipientes que podem ser usados com essa finalidade, e as suas principais características e aplicações farmacêuticas, exibidos na Tabela 3. Os carreadores devem apresentar elevada porosidade, grande área superficial específica (ASE) e elevada capacidade de absorção para que possam reter a medicação líquida. Quanto mais elevadas essas propriedades, maior a quantidade de medicação líquida que poderá ser incorporada no carreador (LU *et al.*, 2017; VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2014; SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 1999).

Tabela 3 - Exemplos de carreadores empregados em formulações liquissólidas e descrição de suas principais características e aplicações na área farmacêutica.

Carreador	Nome comercial	ASE (m²/g)*	Principais características e aplicações
Aluminossilicatos de magnésio	Neusilin®	300	Mistura de partículas coloidais de montmorilonita e saponita. Há quatro tipos: IA, IB, IC e IIA, que diferem pela sua viscosidade e teor de alumínio e de magnésio. Ocorrem como um pó fino micronizado (ou pequenos flocos) inodoro e insípido. São utilizados como aglutinantes e desintegrantes em comprimidos, ou como agentes de suspensão e estabilização em formulações orais e tópicas (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009). Apresentam grande ASE e natureza porosa, podendo absorver cargas elevadas de óleo, produzindo comprimidos de alta qualidade e resolvendo problemas de formulação encontrados com ativos oleosos (SWAIN; PATRA; RAO, 2016).
Celulose microcristalina (CMC)	Microcel®, Avicel®	1,18	Celulose purificada, parcialmente despolimerizada. Ocorre como pó cristalino branco, inodoro, insípido, de partículas porosas. É comercialmente disponível em diferentes tamanhos de partícula e teores de umidade,

			com diferentes propriedades e aplicações. É amplamente aplicada como aglutinante e diluente em comprimidos e cápsulas, e pode ser usada em processos de granulação via úmida, granulação via seca e de compressão direta. Possui também propriedades lubrificante, adsorvente e desintegrante (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).
Fosfato de cálcio dibásico anidro	Fujicalin®	40	É um pó ou sólido cristalino, branco, inodoro, insípido e ocorre como cristais triclínicos. Não é higroscópico e é estável em temperatura ambiente. É usado como diluente em cápsulas e comprimidos. Duas faixas de tamanho de partícula, nanométrica e micrométrica, são usadas na indústria farmacêutica. O maior tamanho apresenta boas propriedades de fluxo e compactação, sendo adequado para a compressão direta, enquanto, o menor, é usado para a granulação por via seca ou úmida (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).
Lactose		0,35	Ocorre como pó cristalino branco a esbranquiçado, inodoro e ligeiramente doce. No estado sólido, pode se apresentar como diferentes formas isoméricas,

		<p>dependendo das condições de cristalização e de secagem. As formas estáveis da lactose são α-lactose monoidratada, β-lactose anidra e α-lactose anidra. Há várias classes de lactose comercialmente disponíveis, com propriedades físicas diferentes, como a distribuição de tamanho de partículas e as características de fluxo, permitindo a seleção do material mais adequado para uma aplicação específica. É amplamente utilizada como diluente em comprimidos e cápsulas. Outras aplicações são como diluente/transportador em pó seco de inalação, como excipiente em produtos liofilizados e em fórmulas para lactentes. É também usada em combinação com a sacarose para preparar dispersões de revestimento (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).</p>
Sílicas mesoporosas	1500	<p>Podem ser obtidas em diferentes tamanhos de partícula, desde a escala nanométrica até a micrométrica, apresentando grande ASE, de 700 a 1500 m²/g, e volume de poros de 0,6 a 1 cm³/g. Dependendo da forma de obtenção, podem apresentar diferentes morfologias (esfera, haste,</p>

elipse e plaqueta), adequadas para cada aplicação específica. Os diâmetros de poro típicos são de 2-5 nm, mas podem ser obtidas com poros de até 30 nm, podendo acomodar moléculas pequenas no seu interior. Por apresentar grupamentos silanóis na superfície, as propriedades superficiais das sílicas mesoporosas podem variar de hidrofóbicas a hidrofílicas, proporcionando assim a possibilidade de carrear moléculas com diferentes características físico-químicas, bem como modificar o perfil de liberação das mesmas (MALEKI *et al.*, 2017).

ASE – área superficial específica

*VRANIKOVA; GAJDZIOK, (2013)

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

A celulose microcristalina (CMC) é o carreador mais comumente utilizado até o presente momento e já foi empregada em comprimidos liquissólidos contendo diversos fármacos, como exemplificado na Tabela 1. A grande aplicação da CMC como carreador em sistema liquissólidos se deve à elevada ASE, ao longo tempo de utilização na indústria farmacêutica, ao baixo custo, à elevada estabilidade e à disponibilidade em diferentes tamanhos de partícula e teores de umidade (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2013). Outros excipientes também são empregados como carreadores, por exemplo a lactose (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2013; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; JAVADZADEH *et al.*, 2007b), porém, estudos demonstram que requerem quantidades mais elevadas para a retenção da medicação líquida, e isto é atribuído aos menores valores de ASE em relação à CMC, apresentados na Tabela 3 (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2013; HENTZSCHEL; SAKMANN; LEOPOLD, 2011).

Há disponíveis excipientes com valores de ASE (Tabela 3) extremamente elevados e alta capacidade de absorção de líquidos, tais como o aluminometasilicato de magnésio (Neusilin[®]), o fosfato de cálcio dibásico anidro (Fujicalin[®]), os silicatos mesoporosos (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2015b; HENTZSCHEL; SAKMANN; LEOPOLD, 2011; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). Esses carreadores revelaram-se muito eficazes para a absorção da medicação líquida, propiciando propriedades satisfatórias de fluxo e de compressão às formulações (HENTZSCHEL *et al.*, 2012; HENTZSCHEL; SAKMANN; LEOPOLD, 2011; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

2.1.2.3 *Material de revestimento*

O material de revestimento desempenha o papel de depositar-se sobre a superfície das partículas do carreador saturadas com a medicação líquida, recobrando-as e adsorvendo o líquido presente. Como resultado, a formulação liquissólida adquire aspecto seco, não aderente e de fluxo livre. Portanto, como materiais de revestimento devem ser empregados excipientes de partículas finas, com diâmetro em torno de 10 a 5000 nm, e elevada capacidade de adsorção (LU *et al.*, 2017, SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999; SPIREAS; BOLTON, 1998).

O material de revestimento mais comumente utilizado em formulações liquissólidas é o dióxido de silício coloidal (Aerosil[®], Cab-O-Sil[®] M5), tendo sido empregado com sucesso em diversos trabalhos, como exemplificado na Tabela 1. A sílica gel (Syloid[®], Sylysia[®]), o dióxido de silício granulado (Aeroperl[®]), o aerogel de sílica, os aluminossilicatos de magnésio (Neusilin[®]), o silicato de cálcio (Florite[®]), os silicatos mesoporosos ordenados e a crosprovidona (Kollidon CL-SF) são exemplos de outros excipientes que podem atuar como materiais de revestimento em sistemas liquissólidos (PEZZINI *et al.*, 2016; VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2013; HENTZSCHEL; SAKMANN; LEOPOLD, 2011). As principais características e aplicações farmacêuticas de alguns desses excipientes são apresentadas na

Tabela 4.

Tabela 4 - Exemplos materiais de revestimento empregados em formulações líquissólidas e descrição de suas principais características e aplicações na área farmacêutica.

Material de revestimento	Nome comercial	Principais características e aplicações
Crosprovidona	Kollidon® CL-SF	<p>A crosprovidona é um homopolímero sintético reticulado de N-vinil-2-pirrolidinona (HIEW <i>et al.</i>, 2016). Apresenta-se como um pó fino, higroscópico branco a cremoso, de fluxo livre, praticamente insípido, inodoro ou quase inodoro. É um desintegrante insolúvel em água e um agente de dissolução utilizado em comprimidos preparados por compressão direta ou métodos de granulação seca e umida. Exibe rapidamente alta atividade capilar e capacidade de hidratação pronunciada, com pouca tendência a formar géis. O tamanho de partícula da crosprovidona influencia fortemente na desintegração dos comprimidos. As partículas maiores proporcionam uma desintegração mais rápida do que as partículas menores. Com a técnica de coevaporação, a crosprovidona pode ser utilizada para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis. O fármaco é adsorvido sobre a crosprovidona na presença de um solvente adequado, o qual será, então, evaporado. Esta técnica resulta em uma taxa de dissolução mais rápida (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).</p>

Dióxido de silício coloidal	Syloid® 244 FP, Cab-O-Sil® M5, Aerosil®	<p>O dióxido de silício coloidal é uma sílica submicroscópica com um tamanho de partícula de cerca de 15 nm. Apresenta-se como um pó amorfo leve, solto, azulado, inodoro, insípido e amorfo. É amplamente utilizado em produtos farmacêuticos. O seu pequeno tamanho de partícula e a sua grande área de superfície específica proporcionam características de fluxo desejáveis que são exploradas para melhorar as propriedades de fluxo de pós secos em vários processos, como no enchimento de cápsulas. O dióxido de silício coloidal também é usado como agente desintegrante de comprimidos, agente dispersante e adsorvente para líquidos em pós. Também é usado para estabilizar emulsões e como agente espessante de preparações semissólidas. Em aerossóis, além da inalação, o dióxido de silício coloidal é usado para promover a suspensão de partículas e minimizar o entupimento dos bicos de pulverização. Na preparação de microesferas de cera, o dióxido de silício também é utilizado como adsorvente e tem sido usado para auxiliar a liofilização de suspensões de nanocápsulas e nanoesfera (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).</p>
Sílica gel	Syloid®, Sylysia®	A sílica gel é uma sílica amorfa, parcialmente hidratada e porosa.

Na indústria é empregada como suporte de catalisadores, adsorventes, agente desidratante, agente deslizante, além do seu uso analítico em cromatografia (TANG, 2016; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

2.1.3 Mecanismos envolvidos na liberação do fármaco

Os principais mecanismos pelos quais os sistemas liquissólidos melhoram o perfil de dissolução de fármacos envolvem o aumento da área superficial e a melhora das propriedades de molhabilidade e de solubilidade dessas substâncias (LU *et al.*, 2017; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). Em relação às formas farmacêuticas sólidas convencionais, a área de superfície do fármaco disponível para a dissolução é muito maior em sistemas liquissólidos porque o composto se encontra no estado solubilizado ou disperso (NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; JAVADZADEH *et al.*, 2007b; NOKHODCHI *et al.*, 2005; SPIREAS; SADU, 1998). Muitos SNV utilizados nos sistemas liquissólidos são agentes tensoativos, sendo assim, aumentam a molhabilidade de fármacos hidrofóbicos por diminuir a tensão interfacial entre o meio de dissolução e a superfície das partículas primárias da formulação (ELKORDY *et al.*, 2012; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). O aumento das propriedades de molhabilidade contribui para a redução do tempo de desintegração da forma farmacêutica e para o aumento da taxa de dissolução do fármaco (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2015a). Além disso, com o uso de sistemas liquissólidos, a solubilidade do fármaco é aumentada, pois se cria um microambiente na interface sólido/líquido entre a superfície da partícula líquissólida e o meio de dissolução, para o qual o SNV difunde em conjunto com as moléculas do fármaco, atuando como cossolvente (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2015a; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

2.1.4 Vantagens e Limitações

A tecnologia de liquissólidos tem potencial para produzir pós com boas características de fluidez e compactabilidade; os excipientes utilizados são facilmente disponíveis e de baixo custo; o processo de

produção é semelhante ao empregado para as formas farmacêuticas sólidas convencionais (comprimidos e cápsulas), tornando-o simples e barato; e a tecnologia possibilita a liberação imediata ou prolongada do fármaco, dependendo da seleção adequada dos adjuvantes da formulação. Dessa forma, os sistemas liquissólidos apresentam grande potencial para a aplicação industrial, sendo esperado que venham a desempenhar um importante papel na próxima geração de formas farmacêuticas sólidas (LU *et al.*, 2017; ELKORDY; TAN; ESSA, 2013; KHAMES, 2013; BURRA; YAMSANI; VOBALABOINA, 2011; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

Apesar das diversas vantagens, os sistemas liquissólidos tradicionais (compactos liquissólidos, na forma de comprimidos ou cápsulas) apresentam algumas limitações, como a baixa capacidade de incorporar altas concentrações de fármaco e de SNV, o que dificulta a aplicação da tecnologia para fármacos de elevada dosagem terapêutica. Isso ocorre porque os excipientes sólidos empregados (carreador e material de revestimento) podem absorver quantidades limitadas de líquido e ainda manter propriedades aceitáveis de fluxo e de compressão. Com o aumento da quantidade de fármaco na formulação, é necessário elevar também a carga de SNV para que um adequado perfil de dissolução seja atingido. Assim, elevados níveis de carreador e de material de revestimento se tornam necessários para a total incorporação da medicação líquida e, como consequência, há um considerável aumento de massa e de volume da formulação final, prejudicando ou inviabilizando a administração oral. Outra limitação é que alguns sistemas liquissólidos apresentam problemas de fluxo, complicando os processos de encapsulamento ou compressão da formulação para a obtenção da forma farmacêutica final (LU *et al.*, 2017; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

2.1.5 Pellets liquissólidos

Recentemente, o nosso grupo de pesquisa publicou um trabalho (PEZZINI *et al.*, 2016) propondo os *pellets* liquissólidos como aprimoramento e expansão da tecnologia de liquissólidos, o que possibilitou resolver completamente as dificuldades relacionadas ao fluxo das formulações e agregar as vantagens das formas farmacêuticas multiparticuladas ao sistema. Este estudo consistiu em uma inovação, uma vez que até então a literatura não descrevia a associação das duas tecnologias (*pellets* e sistemas liquissólidos) e a utilização de

crospovidona como material de revestimento em formulações liquissólidas.

Neste trabalho pioneiro, foram preparados *pellets* liquissólidos contendo 5% de felodipino, 5% de PEG ou Cremophor® EL (antigo nome comercial para Kolliphor® EL) como SNV, CMC como carreador e 4 ou 8% de crospovidona (Kollidon®CL-SF) como material de revestimento. Os efeitos da concentração de crospovidona e do tipo de SNV sobre o perfil de dissolução do fármaco foram avaliados, tendo como comparação *pellets* convencionais. Os *pellets* liquissólidos apresentaram perfis de dissolução aumentados em relação às formulações convencionais. O Cremophor® EL foi mais eficaz na melhora da taxa de dissolução do fármaco quando comparado ao PEG 400 devido à formação de estruturas mais suaves e porosas. A quantidade de crospovidona também demonstrou um efeito positivo na dissolução do fármaco, pois observou-se uma correlação direta entre o tempo de desintegração, sendo menor com o aumento de crospovidona, e o desempenho da formulação no teste de dissolução do fármaco. A melhora na dissolução do fármaco é atribuída à diminuição do tempo de desintegração dos *pellets* associada ao microambiente liquissólido desencadeado pelos SNV.

Atualmente, o nosso grupo está trabalhando no desenvolvimento de um método de cálculo para estabelecer parâmetros de formulação (Lf, R, Q e q) apropriados para os *pellets* liquissólidos. Enquanto a fluxibilidade e a compactabilidade são fatores críticos para a obtenção dos compactos liquissólidos, outros atributos, especialmente relacionados à viabilidade de extrusão e de esferonização, parecem ser mais relevantes para os *pellets* liquissólidos, resultando partículas com aspectos de superfície, formato e tamanho aceitáveis (PEZZINI et al., 2016).

2.2 SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

As formas farmacêuticas multiparticuladas, cujo tamanho varia de 0,15 a 3 mm (RAJABI-SIAHBOOMI, 2017), comportam o fármaco fracionado em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, *pellets* ou minicomprimidos. Essas subunidades, por sua vez, podem ser veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (nesse caso, as subunidades são misturadas a excipientes e submetidas à compressão), e são rapidamente liberadas no trato gastrointestinal após a administração (ZERBINI; FERRAZ, 2011; ROY; SHAHIWALA, 2009; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Os sistemas multiparticulados apresentam inúmeras vantagens em relação aos sistemas monolíticos (comprimido ou cápsula que forma uma

unidade funcional de liberação, contendo a totalidade da dosagem do fármaco). Do ponto de vista biofarmacêutico, os multiparticulados dispersam-se de maneira uniforme no trato gastrointestinal (TGI), resultando na maximização da absorção do fármaco e reduzindo a probabilidade de irritação na mucosa. Também apresentam trânsito do estômago para o intestino delgado mais previsível e menos dependente do tempo de esvaziamento gástrico, o qual varia em função da presença de alimentos. Isso ocorre porque as subunidades conseguem passar pelo piloro, sem retenção no estômago, o que não acontece com as formas farmacêuticas monolíticas. Como consequência, há uma menor variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco (ABDUL; CHANDEWAR; JAISWAL, 2010; SCHILLING *et al.*, 2010).

Além de vantagens biofarmacêuticas, as formas farmacêuticas multiparticuladas também apresentam vantagens tecnológicas, entre elas, a possibilidade de obtenção de apresentações do medicamento com diferentes dosagens, utilizando a mesma formulação, pela combinação de quantidades apropriadas de subunidades contendo o ativo e subunidades sem o ativo; a possibilidade de produção de sistemas de liberação imediata ou modificada por meio da seleção adequada dos excipientes ou o uso de revestimentos; a possibilidade de veiculação de fármacos incompatíveis e/ou com perfis de liberação distintos em um mesmo medicamento, mediante a veiculação desses fármacos em subunidades distintas, que são associadas no produto final; a maior facilidade de se atingir um revestimento uniforme, uma vez que é fundamental assegurar o mínimo de variação quando se trata de proteção entérica, liberação modificada da substância ativa, mascaramento do sabor; além de apresentar propriedades de fluxo livre, o que os tornam excelentes formas intermediárias para o preenchimento de cápsulas e a preparação de comprimidos (ABDUL; CHANDEWAR; JAISWAL, 2010; SANTOS *et al.*, 2004). Devido ao diminuto tamanho, à flexibilização de doses e à possibilidade de obtenção de sistemas de desintegração oral, o emprego de formas farmacêuticas multiparticuladas tem se mostrado interessante em formulações destinadas a pacientes pediátricos e idosos (STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011).

2.2.1 Pellets

Pellets são aglomerados de partículas sólidas com formato esférico ou semiesférico de tamanho pequeno, variando entre 0,5 e 2 mm, com aplicações farmacêuticas (SONAGLIO *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2004). O processo de produção de *pellets* é denominado peletização e

consiste na aglomeração de pós finos (substância ativa associada a excipientes) em unidades esféricas, que se diferenciam do produto obtido por granulação clássica não apenas no que diz respeito ao processo de obtenção, mas também pelas características físicas apresentadas, como perfil de distribuição granulométrica geralmente estreito, superfície lisa e forma esférica bem definida (AULTON; TAYLOR; 2016; AHMAD *et al.*, 2015 ; DUKICOTT *et al.*, 2009; MEHTA; REKHI; PARIKH, 2005).

Os *pellets* apresentam inúmeros benefícios do ponto de vista tecnológico e terapêutico, incluindo as vantagens já mencionadas anteriormente para os sistemas multiparticulados em geral. Destacam-se ainda as seguintes vantagens: maior facilidade de se adquirir um revestimento uniforme, em decorrência de sua forma esférica e superfície lisa e uniforme; elevada homogeneidade de tamanho das subunidades; excelentes propriedades de escoamento (fluxo livre) em consequência, principalmente, de seu formato esférico; baixa friabilidade. Essas características tornam os *pellets* excelentes formas intermediárias para o preenchimento de cápsulas e a preparação de comprimidos, garantindo elevada uniformidade de conteúdo ao produto final (AULTON; TAYLOR; 2016; PARIKH, 2016; DUKICOTT *et al.*, 2009; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; SANTOS *et al.*, 2004).

Inicialmente, os *pellets* foram produzidos pela indústria alimentícia, empregando drageadoras, nas quais eram aplicadas consecutivas camadas de pó e agentes aglutinantes sobre núcleos de açúcar. O interesse pela utilização de *pellets* como forma farmacêutica surgiu na década de 40 e, em 1952, a *Smith Kline & French* (SKF) lançou no mercado uma nova forma farmacêutica, chamada *Spansule*, que consistia em cápsulas gelatinosas contendo *pellets* revestidos, que se dissolviam em tempos diferentes, e que eram produzidos do mesmo modo que na indústria alimentícia. Ao longo dos anos, este processo foi aperfeiçoado e, em 1964, a SKF requisitou a patente para a produção de *pellets* através de atomização de uma solução lipídica de fármaco em atmosfera refrigerada, método denominado de *spray congealing*, ou nebulização em atmosfera refrigerada (SANTOS *et al.*, 2004).

No mesmo período, em 1966 no Japão, surgiu uma nova técnica para a produção de *pellets* baseada na esferonização de material cilíndrico, obtido por processo de extrusão de massa úmida de uma substância ativa e excipientes, que foi o ponto de partida para o desenvolvimento da técnica de extrusão e esferonização farmacêutica (SANTOS *et al.*, 2004). Outros processos foram desenvolvidos ao longo dos anos para a produção de *pellets*, por exemplo, a criopelletização (Cryopel), a pelletização direta (granulação com rotores) e o revestimento

de núcleos inertes em sistema de leito fluidizado (KONDO; KATO; NIWA, 2015; ZERBINI; FERRAZ, 2011). Dentre todas, a mais frequentemente empregada na produção industrial de *pellets* é a extrusão-esferonização devido a benefícios como robustez, facilidade de operação e alto rendimento (GAO *et al.*, 2013; SUPRIYA; RAJNI; RANA, 2012).

2.2.1.1 Extrusão-esferonização

A extrusão-esferonização apresenta diversas vantagens em relação à outras técnicas de produção de *pellets*, como a capacidade de incorporar níveis mais elevados de componentes ativos sem produzir partículas excessivamente grandes; a facilidade de combinar duas ou mais substâncias ativas, em qualquer proporção, na mesma subunidade; e a produção de partículas com alta densidade aparente, elevada esfericidade, estreita distribuição granulométrica e superfície lisa (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016).

A técnica de extrusão-esferonização é o método mais utilizado para produzir *pellets*. Esse processo envolve quatro etapas: (i) preparação da massa úmida (malaxagem); (ii) moldagem da massa úmida em cilindros (extrusão); (iii) quebra dos extrusados e o arredondamento das partículas em esferas (esferonização); (iv) e secagem dos grânulos (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016).

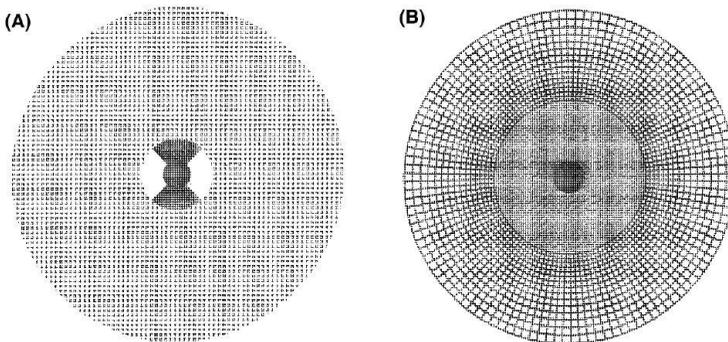
A malaxagem é precedida pela mistura dos pós secos de substância ativa e excipientes. Uma vez obtida uma mistura homogênea dos pós, é realizada a adição de um líquido de granulação, sob constante homogeneização, até atingir propriedades reológicas adequadas para o processo de extrusão (GAO *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2004). A escolha do líquido de granulação é importante e, entre os solventes mais usados, estão a água, o etanol e misturas hidroetanólicas em diferentes proporções (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016). As características do líquido e a quantidade utilizada devem garantir propriedades reológicas adequadas para o processo de extrusão, havendo uma faixa de umidade da massa ideal para a produção de *pellets* (GAO *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2004). Quando a umidade é inferior ao limite mínimo, ocorrerá a formação de grande quantidade de pós durante a esferonização ou a esferonização incompleta da formulação devido à baixa plasticidade. Quando a umidade é excessiva, haverá migração excessiva de líquido para a superfície dos *pellets* em formação, levando à aglomeração das partículas entre si e na parede do esferonizador. O líquido utilizado influencia também nas características do produto final, como friabilidade,

porosidade, densidade, forma e perfil de liberação (GAO *et al.*, 2013; DREU *et al.*, 2005).

A extrusão é a etapa em que a massa úmida sofre compactação e sua passagem é forçada por pressão através de um orifício de abertura definida, sendo modelada na forma de cilindros (bastões) de diâmetro uniforme. A resistência, tamanho e diâmetro dos extrusados dependem das condições utilizadas, como o modelo de extrusor e a umidade da massa. A operação de extrusão é o fator mais influente no tamanho dos *pellets*, havendo uma relação direta entre a abertura da malha extrusora e o diâmetro médio das partículas finais (ZHANG *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2004). Há vários tipos de extrusores: extrusor de parafusos sem fim, extrusor de tamis, extrusor de cesto, extrusor de rolos, extrusor tipo ram (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016).

A esferonização confere forma esférica aos extrusados por meio do atrito gerado pelo contato entre partículas adjacentes e entre as partículas e a superfície interna do equipamento esferonizador (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016). O esferonizador consiste em uma câmara cilíndrica de paredes fixas, com uma placa (disco) rotatória de fricção no seu interior, que pode apresentar ranhuras perpendiculares ou radiais, como pode ser observado na Figura 2 (KOESTER; THOMMES, 2013; MEHTA; REKHI; PARIKH, 2005; SANTOS *et al.*, 2004).

Figura 2 - Configuração de placas de esferonização: (A) de ranhuras perpendiculares e (B) de ranhuras radiais.

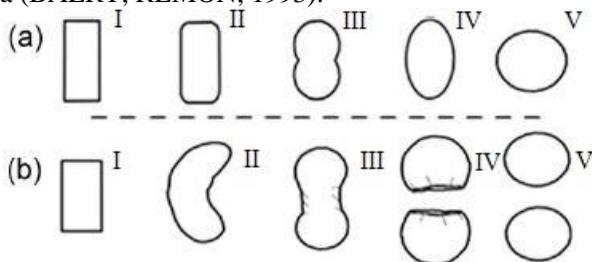


Fonte: Adaptado de MEHTA; REKHI; PARIKH (2005).

A transição do extrusado para a forma esférica durante a esferonização ocorre em vários estágios e pode envolver diferentes mecanismos. Em um deles, o extrusado é quebrado em dimensões

menores e de comprimento semelhante ao seu diâmetro, então, há o arredondamento de suas extremidades, seguido da formação de uma estrutura em forma de haltere, que é moldada em forma elíptica e, finalmente, modelada na forma esférica (Figura 3a) (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016; KOESTER *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2004). Outro mecanismo envolve a formação de cilindros de extremidades arredondadas, que sofrem uma torção central e a quebra em duas porções semiesféricas, que, finalmente, são modeladas em esferas por ação das forças de rotação e fricção durante o processo (Figura 3b) (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016; KOESTER *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2004). Na esferonização alguns parâmetros podem influenciar nas características do produto final: tipo de placa utilizada, carga de extrusado adicionada ao equipamento, umidade da massa, velocidade e tempo de esferonização (SANTOS *et al.*, 2004).

Figura 3 - Mecanismos de formação de *pellets* por esferonização de acordo com (a) Rowe: I - cilindro; II - cilindro de extremidades arredondadas; III - halter; IV - elipse; V - esfera (ROWE, 1985). (b) Baert e Remon: I - cilindro; II - corda; III - haltere; IV - esfera com cavidade; V - esfera (BAERT; REMON, 1993).



Fonte: adaptado de KOESTER *et al.* (2012).

Os *pellets* produzidos na operação de esferonização são coletados e submetidos a etapa de secagem, que pode ser realizada à temperatura ambiente ou por aquecimento em equipamento de leito estático ou dinâmico (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016; SANTOS *et al.*, 2004). A temperatura e outros parâmetros de secagem definirão algumas características finais dos *pellets* (textura da superfície, porosidade e tortuosidade), deve ser criteriosa e levar em consideração as propriedades físico-químicas dos constituintes da formulação. Para a secagem à temperatura ambiente é empregada uma câmara ou estufa, que possibilite o controle da temperatura e da umidade do ambiente. Quando a secagem

é realizada sob temperatura elevada, pode-se empregar uma estufa (leito estático), preferencialmente com circulação forçada de ar, ou um secador de leito fluidizado (leito dinâmico) (SANTOS *et al.*, 2004).

Os leitos fluidizados são amplamente utilizados para a secagem de materiais particulados e granulares úmidos. É um sistema que permita a introdução de ar seco sob pressão e a temperatura determinada dentro da câmara de secagem, promovendo, assim, a secagem do material e produzindo, ao mesmo tempo, o constante movimento deste material (MUJUMDAR, 2014). A forma de secagem em leito fluidizado influencia bastante positivamente no resultado final dos *pellets*. Dyer, Khan e Aulton (1994) compararam a secagem de *pellets* em leito estático (estufa) e em leito dinâmico (câmara de leito fluidizado), verificando que aqueles secos em leito estático exibiram maior resistência mecânica e menor elasticidade. Perez e Rabišková (2002) avaliaram a fase de secagem de *pellets* em leito fluidizado e estufa estática. A secagem em leito fluidizado resultou em *pellets* ligeiramente menores em comparação àqueles secos em estufa com ventilação forçada, provavelmente devido ao constante movimento das partículas no leito fluidizado (SANTOS *et al.*, 2004).

Apesar da extrusão/esferonização ser um processo bastante aceito, muitas variáveis podem influenciar nas características do produto final, como os excipientes; o líquido de granulação; a umidade da massa de extrusão; o tipo de extrusor, a rede e a velocidade de extrusão; o tipo de placa, a velocidade, o tempo e carga de esferonização; o método e os parâmetros de secagem (PUND *et al.*, 2010).

2.3 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma manifestação clínica avançada da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Os primeiros relatos sobre a SIDA foram publicados em 1981, nos Estados Unidos, quando foram notificados, ao CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), casos de homens homossexuais com infecção pulmonar rara por *Pneumocystis carinii* (GELLER; SCHEINBERG, 2015). Em seguida, surgiram relatos de casos de sarcoma de *Kaposi*, que também foram associados à SIDA. Em 1983, dois grupos de pesquisadores, liderados por Luc Montagnier e Robert Gallo, isolaram um novo retrovírus, posteriormente, identificado como o agente causador da SIDA e denominado de *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (HUNT *et al.*, 2014; BRENCHLEY *et al.*, 2006). A caracterização molecular do HIV ocorreu em 1985 e forneceu a base para o estudo da

diversidade, da origem e da evolução desse vírus (KURI-CERVANTES *et al.*, 2014).

De acordo com a UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*), em 2015, existiam 36,7 milhões de pessoas portadoras de HIV no mundo, dentre elas 2,1 milhões foram infectadas em 2015. Apesar do número de infectados estar aumentando, o número de óbitos relacionados à SIDA caiu 45% desde 2005. Em 2005, 2 milhões de pessoas morreram devido a SIDA, no mundo, enquanto o número foi de 1,1 milhão em 2015. A redução no número de óbitos é resultado do maior acesso à terapia antirretroviral. Em 2010, 7,5 milhões de pessoas tiveram acesso à terapia; o número foi de 15,8 milhões em 2015 e de 18,2 milhões (quase 50% dos portadores de HIV) em 2016 (UNAIDS, 2016). Em países de baixa e média renda, menos de 1% dos portadores de HIV tinham acesso à terapia antirretroviral em 2000. De 2000 a 2014 o número de pessoas com acesso à terapia aumentou em 40%, o que fez com que o número de óbitos por doenças relacionadas à SIDA apresentasse redução de 42% desde 2004 (UNAIDS, 2015).

No Brasil, em 2016, havia 842.710 pessoas infectadas pelo HIV. Foi estimado que, em 2015, ocorreram 44.000 novas infecções pelo HIV e 15.000 mortes relacionadas à SIDA. Por outro lado, nos últimos dez anos, observou-se uma queda de 5,0% no coeficiente de mortalidade da SIDA no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a). Isto se deve ao Brasil ter uma das maiores coberturas de tratamento antirretroviral (TARV) entre os países de baixa e média renda, com mais da metade (64%) das pessoas vivendo com HIV recebendo TARV, enquanto a média global foi de 46% em 2015 (UNAIDS, 2017).

O HIV é um vírus pertencente ao gênero *Lentivirus*, da família *Retroviridae*, que infecta e gera uma progressiva depleção de linfócitos T CD4 (LT-CD4), resultando em profunda deficiência imunológica (GELLER; SCHEINBERG, 2015). Existem duas linhagens principais do vírus, o HIV dos tipos 1 e 2. O HIV-1 é o agente etiológico predominante das infecções em todo o mundo, enquanto o HIV-2 é mais prevalente na África Ocidental. O HIV-2 também causa a doença, mas é menos virulento, menos transmissível e menos prevalente que o HIV-1 (OJEWOLE *et al.*, 2008).

O HIV é um vírus RNA (*ribonucleic acid*), caracterizado pela presença da enzima transcriptase reversa. No interior da célula do hospedeiro, o RNA viral é transformado em DNA (*deoxyribonucleic acid*) pela transcriptase reversa do vírus e a partir da maquinaria celular são geradas novas partículas virais com potencial de infectar outras células (GELLER; SCHEINBERG, 2015).

A principal via de transmissão do HIV é a sexual, podendo também ocorrer por compartilhamento de seringa, transfusão sanguínea, por acidente com material perfuro-cortante e por via congênita (BRANDENBERG *et al.*, 2015). A fase aguda da infecção pelo HIV é um período caracterizado por grande replicação viral e rápida destruição imunológica. Manifestações clínicas podem ocorrer de 4 a 12 semanas após a infecção. O quadro clínico da fase aguda da infecção é bastante inespecífico, podendo ser confundido com o de outras doenças e sendo raramente diagnosticado. Os principais achados incluem febre, adenopatia, faringite, exantema, mialgia e cefaleia. Podem ocorrer ainda esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão. A infecção aguda pode variar de assintomática a quadros clínicos graves. A infecção aguda é seguida de um período de latência clínica com duração variável, durante o qual ocorre replicação viral e perda progressiva de LT-CD4. Geralmente a infecção pelo HIV, sem tratamento, leva a imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular, e desorganização imunitária, deixando o hospedeiro suscetível a infecções oportunistas (VERONESI; FOCACCIA, 2009), entre as quais destacam-se a pneumocistose, a neurotoxoplasmose, a tuberculose pulmonar atípica ou disseminada, a meningite criptocócica e a retinite por citomegalovírus (GELLER; SCHEINBERG, 2015).

A zidovudina (AZT), um inibidor da transcriptase reversa, foi o primeiro fármaco antirretroviral (ARV) aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento da infecção pelo HIV, em 1987. Dois anos depois a FDA aprovou a didanosina (DDI), também um inibidor da transcriptase reversa, e a terapia dupla com AZT e DDI foi iniciada em 1991. Uma segunda classe de ARV, a dos inibidores de protease, foi aprovada em 1995, iniciando a era da HAART (*highly active antiretroviral therapy*), ou terapia antirretroviral altamente eficaz (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011; UNAIDS, 2010). Na HAART, pelo menos três antirretrovirais são utilizados com o objetivo de suprimir a carga viral abaixo dos limites de detecção e restabelecer a função imune através do aumento no número de LT-CD4. Os benefícios sem precedentes resultantes da HAART têm sido descritos tanto em nível individual como epidemiológico, e modificado a história da doença, possibilitando que a infecção se torne uma condição crônica, em que a progressão para a AIDS é rara e os pacientes vivem mais e com melhor qualidade de vida (KHALILI; WHITE; JACOBSON, 2017).

Atualmente, 35 fármacos ARV aprovados pela FDA estão disponíveis para o tratamento da infecção pelo HIV (FDA, 2016). No Brasil, os medicamentos ARV são distribuídos gratuitamente pelo

Sistema Único de Saúde (SUS) desde 1996, havendo atualmente 22 produtos disponíveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016b). Os alvos dos agentes ARV são as enzimas virais e as proteínas envolvidas na entrada do vírus na célula hospedeira, havendo sete diferentes classes de fármacos, as quais são descritas na Tabela 5.

Tabela 5 - Classes de medicamentos antirretrovirais.

Classe	Mecanismo de Ação*	Fármacos**
Inibidores de Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (NRTI)	Atuam inibindo a transcriptase reversa do HIV e evitam a formação do DNA viral.	Abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina, combinações: abacavir/lamivudina, emtricitabina/tenofovir, lamivudina/ zidovudina, lamivudina/ tenofovir, abacavir/zidovudina/lamivudina
Inibidores de Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos (NNRTI)	Atuam inibindo a transcriptase reversa, mas não requerem fosforilação intracelular.	Delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina, rilpivirina
Inibidores de Protease (PI)	Bloqueiam a enzima protease envolvida no processamento final das proteínas virais, resultando em uma redução da montagem de uma nova progênie viral em células recém-infectadas ou cronicamente infectadas.	Amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir/RTV, nelfinavir, RTV, fosamprenavir, tipranavir e saquinavir
Inibidores de Fusão	Ligam-se às proteínas no envelope viral e inibem a alteração da conformação necessária para a fusão entre o envelope viral e as células CD4. Desse modo, o vírus não consegue infectar células CD4 saudáveis.	Enfuvirtida
Inibidores de Integrase	Agem pelo bloqueio da integrase, uma proteína do HIV que é necessária para a integração do DNA do vírus ao genoma do hospedeiro, e, portanto, impedem a replicação viral e a	Raltegravir, dolutegravir, elvitegravir

	capacidade do vírus de infectar novas células.	
Inibidores da entrada/antagonista do correceptor CCR5	Agem através da inibição da ligação da glicoproteína 120 viral ao correceptor CCR5 humano, que o vírus utiliza para penetrar nas células hospedeiras.	Maraviroque

Fonte: *WOLVERTON (2015); **FDA, (2016).

2.4 RITONAVIR

O fármaco RTV foi desenvolvido pelos Laboratórios Abbott, nos Estados Unidos, e aprovado pela FDA, em 1996, para o tratamento da infecção pelo HIV (FOYE, 2008). Foi lançado no mercado com o nome de Norvir[®], sob as formas de cápsulas moles de 100 mg e solução oral de 80 mg/mL. Posteriormente, a produção de cápsulas foi descontinuada e foram substituídas por comprimidos de 100 mg, contendo uma dispersão sólida de RTV e copovidona, obtida pelo método de extrusão por fusão a quente (RIDHURKAR; VAJDAI; ZSIGMOND, 2016). Atualmente o Norvir[®] é um produto do laboratório Abbvie. O RTV encontra-se também disponível em coformulações, associado a outro ARV, o lopinavir, sob o nome comercial de Kaletra[®], nas formas de cápsulas moles (133,3 mg de lopinavir e 33,3 mg de RTV) e de solução oral (80 mg/mL de lopianvir e 20 mg/mL de RTV), também produzidas pelo Abbvie (FDA, 2013).

2.4.1 Farmacodinâmica

O RTV é um inibidor peptidomimético oral ativo, que se liga ao local ativo da aspartil protease do HIV, inibindo-a competitivamente (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011). A protease do vírus HIV é essencial para a replicação viral e cliva a poliproteína viral (*gag-pol*) em enzimas virais ativas (transcriptase reversa, protease e integrase) e proteínas estruturais. Quando a protease é inibida, a célula infectada continua a produzir partículas virais, porém com morfologias imaturas, que torna o vírus incapaz de iniciar novos ciclos de infecção. Dado que esta protease não ocorre no hospedeiro, ela é alvo útil para a intervenção farmacológica (KASPER *et al.*, 2015; RICHMAN; WHITLEY; HAYDEN, 2009).

O RTV é ativo contra as cepas de HIV-1 e HIV-2. A concentração de fármaco que inibe 50% replicação viral HIV-1 encontra-se na faixa de 3,8 a 153 nmol/L (FOYE, 2008; RICHMAN; WHITLEY; HAYDEN,

2009). A replicação viral em pacientes tratados com RTV levou à mutação e resistência ao fármaco. Isolados de HIV-1 resistentes ao RTV foram selecionados *in vitro*, demonstrando reduzida susceptibilidade ao RTV e a análise genotípica desses isolados mostrou resistência primária atribuída a substituições específicas de aminoácidos no códon 82 ou 84. Mutações adicionais associadas com o aumento da resistência ocorre nos códon 20, 32, 54, 63, 71 e 90 (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011).

2.4.2 Farmacocinética

O RTV é administrado oralmente, em geral, 600 mg para adultos e 400 mg para crianças duas vezes ao dia. A absorção do RTV é rápida e é apenas ligeiramente afetada por alimentos dependendo do tipo de formulação. A absorção do RTV a partir da formulação em cápsula aumenta em 13% quando o medicamento é administrado com as refeições, mas a biodisponibilidade da solução oral diminui em 7% (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011). A variabilidade interindividual na farmacocinética é alta, com uma variação superior a 6 vezes em concentrações mínimas entre os pacientes que receberam cápsulas de RTV de 600 mg a cada 12 horas (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011).

A biodisponibilidade oral do RTV é maior que 60% e o seu pico máximo de concentração no plasma é atingido depois de aproximadamente 3 horas. A taxa de ligação do RTV às proteínas plasmáticas é de 98 a 99%, principalmente com $\alpha 1$ -glicoproteína ácida. Sua distribuição é afetada pela P-glicoproteína, uma vez que é tanto um substrato como um inibidor dessa bomba de efluxo, o que também limita a sua distribuição no líquido cefalorraquidiano. Sofre metabolismo oxidativo hepático, principalmente pelo citocromo P450 3A4 (*CYP3A4*) e, em menor grau, pelo *CYP2D6*. A sua via principal de eliminação ocorre pelas fezes (86% do fármaco e seus metabólitos), e apenas 3% são eliminados na urina. A meia-vida de eliminação varia de 3 a 5 horas após a administração oral (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011; RICHMAN; WHITLEY; HAYDEN, 2009).

O RTV é um potente inibidor da isoenzima *CYP3A4*, que é a forma predominante do citocromo P450. O *CYP3A4* está presente no intestino e no fígado, onde desempenha um papel fundamental no metabolismo de primeira passagem de outros inibidores de protease e, sendo assim, o RTV é principalmente utilizado como um potencializador farmacocinético. A inibição do *CYP3A4* pelo RTV reduz o metabolismo dos inibidores de

protease administrados concomitantemente e altera os seus parâmetros farmacocinéticos, melhora a biodisponibilidade e aumenta o tempo de meia-vida, por consequência reduz a frequência entre as doses e aumenta a eficácia, o que pode melhorar a adesão do paciente ao tratamento (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011; ZELDIN; PETRUSCHKE, 2004).

Doses de 100 ou 200 mg, uma ou duas vezes por dia, são suficientes para inibir o *CYP3A4* e aumentar as concentrações da maioria dos substratos *CYP3A4* administrados simultaneamente. A primeira combinação de inibidores de protease utilizada em ensaios clínicos foi saquinavir e RTV (400 mg cada) (CAMERON *et al.*, 1999). São aprovadas, pelo FDA, as combinações de RTV com darunavir, lopinavir, fosamprenavir e atazanavir (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011).

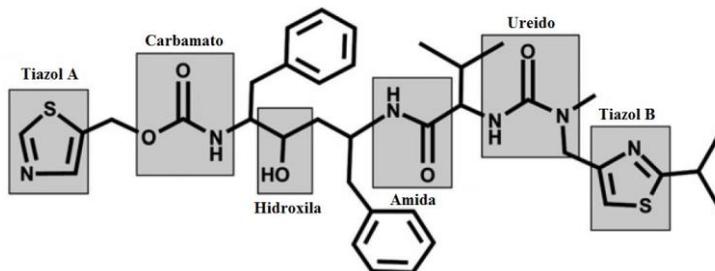
O RTV deve ser usado com precaução em combinação com qualquer substrato de *CYP3A4* e não deve ser combinado com fármacos que têm um estreito índice terapêutico, tais como midazolam, triazolam, fentanil e derivados do ergot (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011).

Os efeitos adversos do RTV são dose-dependentes e incluem náusea, diarreia, anorexia, dor abdominal e perversão do paladar; parestesias periféricas e periorais; elevação dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos, com possibilidade de aumentar o risco de aterosclerose em longo prazo (BRUNTON; KNOLLMAN; HILAL-DANDAN, 2011).

2.4.3 Propriedades físico-químicas

O RTV apresenta fórmula molecular $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, massa molar de 720,94 g/mol e a estrutura química exibida na Figura 4. Apresenta-se macroscopicamente como um pó branco ou quase branco, de sabor amargo-metálico. É praticamente insolúvel em água, livremente solúvel em metanol e em cloreto de metileno, e ligeiramente solúvel em acetonitrila (BRITISH, 2013). Na prática é considerado praticamente insolúvel em água, com valor preditivo de 0,00126 mg/mL (DRUGBANK, 2017). Possui valores de pKa de 1,8 e 2,6, atribuídos aos nitrogênios fracamente básicos dos anéis tiazólicos (HAUSS, 2007).

Figura 4 - Estrutura química do RTV com indicação dos grupos funcionais.



Fonte: adaptado de GALEK *et al.* (2009).

O RTV é categorizado como classe II (baixa solubilidade aquosa, elevada permeabilidade intestinal) (CHOWDARY; ANNAMMADEVI; ANUSHA, 2012; SINHA *et al.*, 2010; THO *et al.*, 2010) ou classe IV (baixa solubilidade aquosa, baixa permeabilidade intestinal) (DENGALÉ *et al.*, 2015) de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (AMIDON *et al.*, 1995). Devido às características extremamente desfavoráveis de solubilidade, requer a aplicação de estratégias de formulação que sejam capazes de melhorar o perfil de dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade oral. Alguns dos sistemas propostos na literatura são as dispersões sólidas, os complexos com ciclodextrinas e os coamorfos, conforme apresentado na tabela 6.

Tabela 6. Exemplos de sistemas descritos na literatura para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas do RTV.

Tipo de sistema	Técnica de obtenção	Adjuvantes farmacêuticos	Referência
Dispersão sólida	<i>KinetiSol</i> [®]	Álcool polivinílico	LAFOUNTAINE <i>et al.</i> , 2016
Nanosuspensão	Microfluidização	HPMC, PVP	KARAKUCUK; CELEBI; TEKSIN, 2016
Sistema coamorfo (RTV- quercetina)	Evaporação do solvente	-	DENGALE <i>et al.</i> , 2015
Dispersão sólida	Adsorção por fusão e adsorção por mistura	Lutrol [®] F127, Transcutol [®] HP, Labrasol [®] e Neusilin [®]	PANDYA; MEHTA; GOHEL, 2015
Complexos de inclusão	Malaxagem	β -ciclodextrina, Solutol [®] HS15	CHOWDARY; ANNAMMADEVI; ANUSHA, 2012
Dispersão sólida	<i>Spray freeze-drying</i>	Inutec [®] SP1	SRINARONG <i>et al.</i> , 2011
Sistemas coamorfos (RTV- indometacina)	Evaporação do solvente	-	DENGALE <i>et al.</i> , 2014
Dispersão sólida	Evaporação do solvente; fusão	Gelucire [®]	SINHA <i>et al.</i> , 2010

Dispersão sólida	<i>Hot-melt extrusion</i>	Copovidona, sílica coloidal, monolaurato de sorbitan	THO <i>et al.</i> , 2010
Dispersão sólida	Evaporação/fusão com solvente	PEG	LAW <i>et al.</i> , 2004

HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; PVP: Polivinilpirrolidona; PEG: polietilenoglicol.

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

2.4.4 Polimorfismo

Os sólidos cristalinos são formados pela repetição periódica e ordenada dos seus átomos ou moléculas nas três dimensões de uma unidade estrutural tridimensional, chamada de cela cristalina (MORISSETTE *et al.*, 2004). O polimorfismo ocorre quando um composto pode existir, no estado sólido, em duas ou mais formas cristalinas, com arranjos e/ou conformações moleculares diferentes (SANTOS *et al.*, 2014; AITIPAMULA *et al.*, 2012). Essas formas cristalinas distintas, chamadas de polimorfos, podem ter origem na rota sintética utilizada; em processos a que o fármaco é submetido durante a produção de medicamentos, por exemplo, recristalização, ativação mecânica ou compressão; em possíveis interações com excipientes; ou ainda nas condições de armazenamento e transporte, tais como a temperatura, a umidade e a incidência de luz (BOND, 2009; LLINÁS; GOODMAN, 2008; SINGHAL; CURATOLO, 2004).

Os polimorfos podem apresentar características físico-químicas distintas, no estado sólido, o que pode levar a importantes consequências para a qualidade e o desempenho de medicamentos (BOND, 2009). Algumas propriedades que podem variar entre formas polimórficas de um fármaco são: a) químicas: reatividade química e fotoquímica; b) cinéticas: taxa de dissolução e estabilidade; c) físicas: condutividade, densidade, higroscopicidade e morfologia das partículas; d) superficiais: tensão interfacial, área superficial e energia livre de superfície; e) termodinâmicas: potencial químico, energia livre e solubilidade; entalpia e entropia; capacidade de calor; temperatura de fusão; f) mecânicas: compactabilidade, fluxo, dureza e friabilidade (SANTOS *et al.*, 2014); g) biofarmacêuticas: perfil de dissolução e biodisponibilidade (ALLEN, 2015; SINGHAL; CURATOLO, 2004; BERNSTEIN, 2002).

A ocorrência de polimorfismo e seus efeitos sobre as propriedades de compostos sólidos são atribuídos a ligações intermoleculares não covalentes, como ligações de hidrogênio e van der Waals, π - π , e interações eletrostáticas, que determinam a disposição das moléculas em um cristal (ALLEN, 2015).

As diferenças estruturais entre as redes cristalinas de polimorfos podem ser conformacionais ou de empacotamento. O primeiro caso ocorre com moléculas flexíveis, que assumem conformações distintas variando alguns ângulos de ligação e, principalmente, de torção na estrutura intramolecular, mas que se cristalizam no mesmo grupo espacial (ALLEN, 2015; DEY; DAS, 2009). O segundo caso ocorre para moléculas de considerável rigidez intramolecular, que podem ou não

apresentar a mesma conformação, mas se arranjam de formas diferentes dentro da rede cristalina, podendo assumir diferentes empacotamentos cristalinos, resultando em grupos espaciais distintos (ALLEN, 2015; STAHLY, 2007). Ambos os fenômenos podem ocorrer simultaneamente (LLINÀS; GOODMAN, 2008).

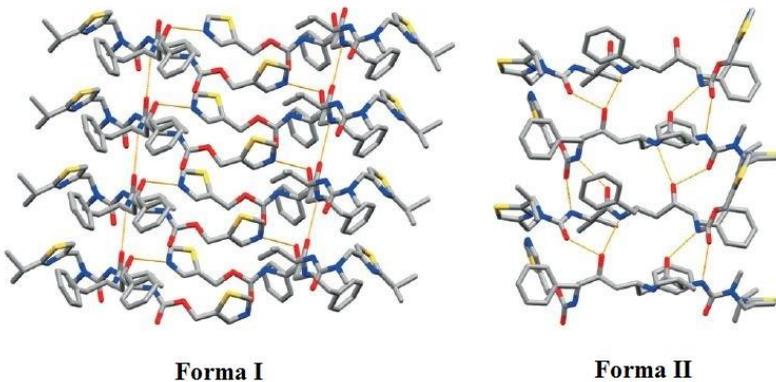
O RTV é um exemplo de fármaco que apresenta polimorfismo, o que foi identificado somente após o medicamento Norvir[®], contendo o fármaco, estar no mercado. Devido à baixa solubilidade do RTV, o medicamento foi desenvolvido na forma de cápsulas gelatinosas moles contendo uma solução hidroalcoólica do fármaco (75:25 etanol:água, v/v). No entanto, após dois anos do início da comercialização, vários lotes de Norvir[®] falharam no atendimento às especificações do teste de dissolução. A existência de uma segunda forma polimórfica do RTV (forma II), que havia precipitado na formulação hidroalcoólica durante o armazenamento, foi identificada. Essa forma cristalina é mais estável e de menor solubilidade, o que causou o baixo perfil de dissolução observado (CHADHA *et al.*, 2013; MORISSETTE *et al.*, 2003; CHEMBURKAR *et al.*, 2000). Outra diferença marcante entre os polimorfos I e II do RTV é o hábito cristalino. Quando examinados por microscopia óptica, a forma I é observada como cristais com formato de hastes ou ripas, enquanto os cristais da forma II aparecem como agulhas finas (CHEMBURKAR *et al.*, 2000).

As formas I (trans) e II (cis) do RTV são resultado de polimorfismo conformacional, em torno da ligação carbamato (BAUER *et al.*, 2001). A diferença de solubilidade entre os polimorfos I e II ocorre devido ao padrão da rede de ligações de hidrogênio dentro de cada cristal, como representado na Figura 5 (CHADHA *et al.*, 2013). O número total de ligações de hidrogênio é o mesmo para as duas formas, no entanto, as ligações formadas são diferentes.

A estrutura do cristal da forma I (conformação trans) é caracterizada por pilhas de moléculas de RTV semelhantes a uma estrutura β -folha, originando um sistema cristalino monoclinico sustentado por ligações de hidrogênio entre os grupos amida-amida, ureido-ureido, carbamato-carbamato e hidroxila-tiazol. Por outro lado, a estrutura do cristal da forma II apresenta um sistema cristalino ortorrômbico, formado por pilhas de RTV unidimensionais, compostas por interações entre os grupos ureido-carbamato e carbamato-amida, em que o grupo álcool (hidroxila) atua como doador eceptor de hidrogênio, resultando em um efeito sinérgico, que faz com que ambas as ligações de hidrogênio sejam mais fortes que as presentes na forma I (BUCAR; LANCASTER; BERNSTEIN, 2015; BAUER *et al.*, 2001).

O arranjo de empacotamento mais denso de um cristal geralmente o leva a ser o polimorfo mais estável, porém no caso do RTV a forma I apresenta um arranjo de empacotamento mais denso e conformação mais favorável, contudo o padrão de ligações de hidrogênio da forma II apresenta fortes interações e todos os doadores e aceptores de hidrogênio estão ocupados, o que torna a forma II mais estável e menos solúvel (BUCAR; LANCASTER; BERNSTEIN, 2015; CHADHA *et al.*, 2013; GALEK *et al.*, 2009).

Figura 5 - Redes de ligações de hidrogênio do RTV nas formas cristalinas I e II.



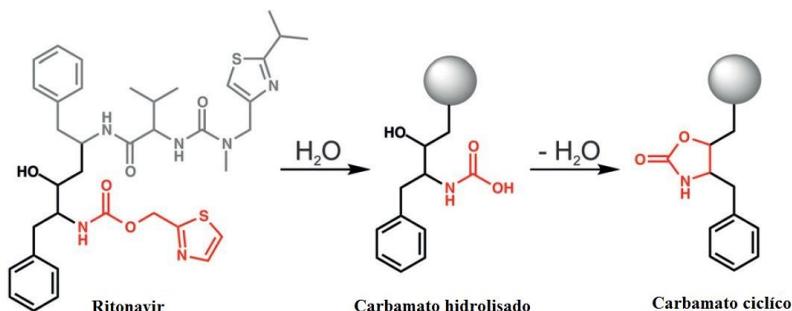
Fonte: adaptado de BUCAR; LANCASTER; BERNSTEIN (2015).

A origem da forma II, inicialmente, foi pouco clara, uma vez que pensou-se que as soluções de RTV cristalizariam como forma II apenas se sementes com a mesma, mesmo que em quantidades muito baixas como 1 ppm. Porém, foi demonstrado que apesar do polimorfo I apresentar um arranjo de empacotamento mais estável, mesmo na presença de sementes da forma II, a nucleação é energeticamente desfavorável exceto em soluções altamente supersaturadas. Por essa razão, a forma II poderia nunca ter sido identificada, exceto pela coincidência de uma solução muito supersaturada (aproximadamente 400%) do fármaco (forma I) e a presença de um intensificador de nucleação, naquele momento desconhecido, possivelmente um composto relacionado capaz de semear heterogeneamente a solução (BUCAR; LANCASTER; BERNSTEIN, 2015; BAUER *et al.*, 2001).

O RTV degrada formando um carbamato cíclico como produto (Figura 6), estruturalmente relacionado com a conformação da forma II.

O produto de degradação se forma muito rapidamente e apresenta estabilidade elevada e solubilidade reduzida. Concluiu-se que o produto de degradação (carbamato cíclico) cristalizado a partir de uma solução de RTV, a qual havia sofrido perda de solvente, atuou como uma semente para a forma II (BUCAR; LANCASTER; BERNSTEIN, 2015; BAUER *et al.*, 2001).

Figura 6 – Reação de formação da semente heteronuclear da forma II do RTV.



Fonte: adaptado de BUCAR; LANCASTER; BERNSTEIN (2015).

O polimorfismo do RTV foi investigado por Morissette *et al.* (2003) por meio da CrystalMax, uma plataforma de cristalização de alto rendimento, com o objetivo de encontrar novas formas cristalinas. Além dos polimorfos I e II, outros três polimorfos foram identificadas, cujas propriedades térmicas (temperatura e entalpia de fusão), estrutura no estado sólido e hábito cristalino são apresentados na Tabela 7. A forma III é um solvato de formamida. A forma IV é um polimorfo verdadeiro, não solvatado, metaestável. A forma V é um tri-hidrato, obtido por exposição da forma III ao meio aquoso, e que converte espontaneamente na forma I. A forma II é a mais estável entre os polimorfos conhecidos do RTV (MORISSETTE *et al.*, 2003).

Tabela 7 - Parâmetros físicos das formas cristalinas de RTV.

Forma	Temperatura de fusão (°C)	Entalpia de fusão (J/g)	Estrutura no estado sólido	Hábito cristalino
I	122	78,2	Monoclínica	Ripa
II	122	87,8	Ortorrômbica	Agulha
III	78-82	60,3	Monoclínica	Agulha
IV	116	59,8	Não atribuída	Ripa

V	97	32,0	Monoclínica	Agulha
---	----	------	-------------	--------

Fonte: Adaptado de MORISSETTE *et al.* (2003).

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 MATERIAIS

Os polimorfos I e II do RTV foram doados pela indústria farmacêutica Cristália (Brasil). Comprimidos Norvir[®] (ritonavir 100 mg) (lote 1040149) fabricados pela AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Alemanha) e importado pela Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. (Brasil). A Microcel[®] MC-101 (cellulose microcristalina 101, CMC) foi obtida da Blanver Farmoquímica (Brasil). O Tween[®] 80 (polissorbato 80) foi comprado da Via Farma (Brasil). O Kollidon[®] CL-SF (crospovidona) foi doado pela BASF (Alemanha). O Kolliphor[®] EL (macroglglicerol ricinoleato com viscosidade de 650 a 800 mPa.s à 25 °C) foi adquirido da Sigma-Aldrich. O polietilenoglicol 400 (PEG 400 com viscosidade de aproximadamente 100 mPa.s à 25 °C) foi obtido da Vetec Química Fina (Brasil). Todos os outros reagentes e solventes utilizados foram de grau analítico ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

3.2 MÉTODOS

3.2.1 *Método para a quantificação do fármaco*

As análises de quantificação do RTV foram realizadas por CLAE em cromatógrafo Shimadzu LC-10a (Japão), equipado com bomba LC-10AD, desgaseificador DGU-14A, detector de comprimento de onda (λ) SPD-10AV e unidade controladora SCL-10AVP. A aquisição dos dados foi realizada por meio do *software* CLASS-VP[®] V 6.14. O método cromatográfico foi adaptado da Farmacopeia Brasileira 5^a edição – RTV cápsulas (ANVISA, 2010), conduzido com coluna cromatográfica de fase reversa Phenomenex[®] Luna C18 (150 x 4,6 mm; 5 μ m) com pré-coluna Phenomenex[®] Universal C18, fase móvel isocrática de metanol e água (67:33, v/v), fluxo de 1,0 mL/min, temperatura de 25 °C, volume de injeção de 20 μ L e comprimento de onda de 210 nm. Todas as amostras foram filtradas em membrana de poliamida 0,45 μ m antes de serem injetadas.

Os parâmetros especificidade, linearidade, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) foram avaliados para o método proposto, seguindo diretrizes da *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* - ICH (ICH, 2005) e da Resolução n^o 899 de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (ANVISA, 2003).

3.2.1.1 Avaliação da especificidade

Para determinar a especificidade do método, foi avaliada a possibilidade de interferência dos excipientes (CMC, crospovidona, Koliphor® EL e PEG 400) e do tensoativo usado no meio de dissolução (lauril sulfato de sódio) no pico cromatográfico do RTV. Soluções dos excipientes (10 µg/mL) e do lauril sulfato de sódio (3,5 µg/mL) foram individualmente preparadas empregando a fase móvel (metanol:água; 67:33, v/v) como solvente, e foram submetidas à análise cromatográfica sob as mesmas condições analíticas utilizadas para o RTV. Os cromatogramas foram registrados e observou-se se houve o surgimento de picos dos excipientes ou do tensoativo no mesmo tempo de retenção que o fármaco.

3.2.1.2 Avaliação da linearidade e dos limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ)

Para determinar a linearidade do método, foram preparadas soluções de RTV nas concentrações de 2, 10, 25, 50, 75, 100 µg/mL, em triplicata. Essas soluções foram obtidas a partir da diluição de soluções estoque de RTV (120 µg/mL), usando a fase móvel (metanol:água; 67:33, v/v) como solvente. As soluções de RTV foram submetidas à análise cromatográfica, e a curva de calibração foi construída plotando-se os valores de concentração no eixo x e de área do pico do fármaco no eixo y. A linearidade foi avaliada pela análise de regressão linear (Microsoft Office Excel 2010) e pela análise da variância (ANOVA) (GraphPad Prism 6.0). A equação da reta e o valor de coeficiente de determinação (R^2) foram obtidos.

Os LD (Equação 3) e LQ (Equação 4) foram calculados a partir das equações das retas obtidas, considerando que σ é o desvio padrão do intercepto das curvas com o eixo y e S é a inclinação da curva de calibração:

$$LD = \frac{3,3\sigma}{S} \quad (3)$$

$$LQ = \frac{10\sigma}{S} \quad (4)$$

3.2.2 *Teste de solubilidade*

O teste de solubilidade do RTV (polimorfo I) foi realizado empregando água, lauril sulfato de sódio 0,7% (meio de dissolução) e os solventes não voláteis (SNV) Tween® 80, Kolliphor® EL e PEG 400. Excesso de fármaco (1:50, m/m) foi adicionado a frascos fechados contendo cada solvente, em seguida, as amostras foram mantidas sob agitação de 60 rpm durante 72 horas à temperatura de 37 °C. No tempo de 72 horas, alíquotas foram coletadas, centrifugadas a 3000 rpm por 30 min e os sobrenadantes foram diluídos volumetricamente com fase móvel. As amostras foram previamente filtradas em membrana de poliamida 0,45 µm e submetidas à quantificação do fármaco empregando o método por CLAE descrito no item 3.2.1. O ensaio foi realizado em triplicata.

3.2.3 *Preparação dos pellets convencionais e liquissólidos*

Pellets convencionais e liquissólidos de RTV foram obtidos pelo método de extrusão-esferonização. As composições das formulações são descritas na Tabela 8. Para as formulações liquissólidas LP1 e LP2, inicialmente preparou-se a medicação líquida, dispersando o RTV (polimorfo I) na proporção 1:2 (m/m) no SNV (Kolliphor® EL ou PEG 400) em grau com pistilo por 5 min. A CMC foi adicionada à medicação líquida como material carreador, procedeu-se à adequada homogeneização e, então, o material de revestimento crospovidona (Kollidon® CL-SF) foi acrescentado, submetendo-se a mistura novamente à homogeneização.

Tabela 8 - Composição dos *pellets* convencionais e liquissólidos de RTV.

Componentes	Composição (g)			
	CP1	CP2	LP1	LP2
RTV (polimorfo I)	15	15	15	15
Kolliphor® EL	-	-	30	-
PEG 400	-	-	-	30
CMC	85	55	25	25
Crospovidona	-	30	30	30

RTV - ritonavir; CMC – celulose microcristalina

Fonte: Elaborado pelo Autor (2017).

Em seguida, o líquido de granulação, água deionizada, foi adicionado à mistura até atingir adequada plasticidade para o processo de extrusão-esferonização. A massa úmida obtida foi transferida para um extrusor de rolos (Extruder 20, Caleva Ltd.) com malha de abertura de 1,0 mm de diâmetro, operado à velocidade constante de 16 rpm. O extrusado foi levado para o esferonizador (Spheronizer 120, Caleva Ltd.), equipado com placa de fricção com ranhuras de 3 mm, e a esferonização foi realizada à 1000 rpm durante o tempo suficiente para se obter *pellets* visualmente esféricos. As formulações convencionais CP1 e CP2 foram preparadas usando um processo similar, porém sem a etapa de dispersão do fármaco no SNV. Após a esferonização, os *pellets* foram secos em leito fluidizado (Mycrolab, Huttlin Ltd.) por 15 min com fluxo de ar de 15 m³/h e temperatura de 60 °C. Todas as formulações foram preparadas com uma massa inicial do lote de 50 g.

3.2.4 Distribuição granulométrica

A distribuição granulométrica dos *pellets* foi avaliada por tamisação, usando uma série de tamises com tamanhos de malha correspondentes a 355, 500, 600, 850, 1180 e 1400 µm. A fração 850 - 1180 µm (designada como fração útil) de cada formulação foi separada para as análises posteriores, visando reduzir o efeito da diferença de tamanho das partículas sobre os resultados obtidos.

3.2.5 Densidade aparente e de compactação

A determinação das densidades aparente (ρ_a) e de compactação (ρ_c) foi realizada para a fração útil de cada formulação. Uma massa conhecida de *pellets* foi adicionada a uma proveta graduada e o volume inicial em repouso (V_1) foi registrado. A ρ_a foi determinada pelo emprego da Equação 5. Posteriormente, a proveta foi submetida a 1250 batidas em um volúmetro de compactação (JV1000, Copley, Reino Unido) e o volume de compactação (V_2) foi anotado. A ρ_c foi calculada por meio da Equação 6. Os testes foram realizados em triplicata. Os valores obtidos de ρ_a e ρ_c foram utilizados para calcular as razões de Hausner e os índices de Carr de cada formulação.

$$\rho_a = \frac{m}{V_1} \quad (5)$$

$$\rho_c = \frac{m}{V_2} \quad (6)$$

3.2.6 Razão de Hausner e índice de Carr

A razão de Hausner (QIU *et al.*, 2016; HAUSNER, 1967), RH, foi calculada para as formulações (fração útil, n=3) de acordo com a Equação 7. O índice de Carr (QIU *et al.*, 2016; CARR, 1965), IC, de cada formulação (fração útil, n=3) foi calculado de acordo com a Equação 8.

$$RH = \frac{\rho_c}{\rho_a} \quad (7)$$

$$IC (\%) = \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \times 100 \quad (8)$$

3.2.7 Índice de esfericidade

O índice de esfericidade, IE, foi determinado para cada formulação (n = 500) a partir de fotografias dos *pellets*, obtidas em um microscópio óptico (SMZ-168, Motic, China) acoplado a uma câmera fotográfica (Moticam 10 M, Motic, China), que foram analisadas utilizando o *software* Size Meter versão 1.1 (LCP, UFSC/CTC/EQA, Brasil). O IE foi determinado utilizando a Equação 9 (CHOPRA *et al.*, 2002), na qual D1 é o maior diâmetro da partícula e D2 é o diâmetro perpendicular a D1. As determinações foram realizadas empregando-se, no mínimo, 500 partículas por formulação.

$$IE = \frac{D1}{D2} \quad (9)$$

3.2.8 Friabilidade

Cerca de 1 g de cada formulação (fração útil) foi inserido no friabilômetro (Nova Ética, 300, Brasil) juntamente com 20 esferas de vidro (4 mm de diâmetro), sendo o teste então conduzido a 25 rpm, durante 4 min. Posteriormente os *pellets* foram coletados e tamisados em um tamis com abertura de malha de 250 µm para remoção das partículas de pó. A friabilidade foi determinada como a porcentagem de perda de massa (GABER; NAFEE; ABDALLAH, 2015).

3.2.9 Medidas de Brunauer-Emmett-Teller (BET)

A área superficial específica da fração útil de cada formulação foi determinada por método de adsorção de nitrogênio BET no analisador de área superficial NOVA 2200e (Quantachrome Corporation, EUA). O modelo de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) foi subsequentemente aplicado para determinar o volume de poro.

3.2.10 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A avaliação morfológica dos *pellets* foi realizada por MEV em microscópio Jeol JSM 6701F (Japão). As amostras foram posicionadas em stubs de alumínio, recobertas com ouro sob vácuo (Denton Vacuum Desk V, Japão) e analisadas sob voltagem de aceleração de 10 kV em diferentes aumentos, 50, 150 e 1000x.

3.2.11 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) e microscopia óptica acoplada com aquecimento

As curvas DSC foram obtidas em célula DSC-60 (Shimadzu, Japão) utilizando cadinhos de alumínio (Shimadzu 201-53090) parcialmente abertos com aproximadamente 2 mg de amostra. A faixa de temperatura analisada foi de 25 a 200 °C, a uma razão de aquecimento de 10 °C/min e sob atmosfera dinâmica de N₂ de 100 mL/min. Os dados obtidos foram processados em *software* TA-60. O equipamento foi previamente calibrado com índio (ponto de fusão: 156,6 °C, entalpia de fusão = 28,54 J/g) e zinco (ponto de fusão 419,6 °C).

Os ensaios de microscopia com aquecimento foram realizados em microscópio óptico polarizante BX50 (Olympus, Japão) equipado com um *hot stage* FP-82 (Mettler Toledo, EUA). As amostras foram aquecidas na razão de 10 °C/min até completo desaparecimento do fármaco cristalino. As imagens (10x) foram coletadas com uma câmera digital Olympus DP73 acoplada.

3.2.12 Espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR)

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em equipamento *Frontier Spectrometer FT-IR/NIR* (PerkinElmer, EUA). As amostras foram dispostas sobre o suporte e as análises foram realizadas

em uma faixa espectral de 4000 a 600 cm^{-1} , com a resolução de 4 cm^{-1} . Um branco foi realizado para cada condição experimental.

3.2.13 Difração de raios X de pó (DRX)

Os difratogramas foram obtidos utilizando equipamento θ - θ D2 Phaser (Bruker, EUA), com radiação de cobre $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), operado com corrente de 10 mA e voltagem de 30 kV, equipado com detector de cintilação unidimensional linxeye. As medidas foram realizadas à temperatura ambiente, em porta amostra com cavidade, através de varredura angular a 2θ na faixa de 5° a 50° e com step angular de $0,091^\circ \text{ s}^{-1}$.

3.2.14 Doseamento

Para a determinação do teor de RTV, os *pellets* foram previamente triturados com auxílio de grau e pistilo. A partir do pó obtido, o equivalente a 25 mg de RTV foi dissolvido e diluído volumetricamente com fase móvel (metanol:água; 67:33 v/v) até a obtenção de uma solução a 50 $\mu\text{g/mL}$. As soluções foram preparadas em triplicata e quantificadas por CLAE pelo emprego do método descrito no item 3.2.1. Os valores obtidos de teor foram considerados na elaboração dos perfis de dissolução.

3.2.15 Teste de dissolução

Os ensaios de dissolução das formulações de *pellets* e do RTV puro (polimorfos I e II) foram realizados empregando o aparato 2 (Varian VK 7000). As análises foram conduzidas em triplicata, utilizando o meio de dissolução lauril sulfato de sódio 0,7% (m/V) (ROSSI *et al.*, 2007), mantido sob agitação de 50 rpm a 37°C . Em intervalos previamente definidos (5, 15, 30, 60 e 120 min), alíquotas de 5 mL foram coletadas e filtradas em membrana de poliamida $0,45 \mu\text{m}$ (Millex[®]), diluídas com fase móvel na proporção 1:1 (v/v) e quantificadas por CLAE por meio do método descrito no item 3.2.1.

As eficiências de dissolução ($ED_{60\text{min}}$) das formulações e do fármaco puro foram calculadas a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo, utilizando o *software* Microsoft Excel[®] 2013 e o add-in DDSolver[®].

3.2.16 Comparação com o medicamento de referência (Norvir®)

A formulação de *pellets* liquissólidos de RTV com melhor desempenho no ensaio de dissolução foi selecionada para a comparação com o medicamento de referência Norvir® comprimidos 100 mg. Para tanto, o Norvir® foi submetido ao teste de dissolução, como descrito no item 3.2.15. Os perfis de dissolução foram comparados por meio do cálculo de f2 (fator de semelhança) e da comparação estatística dos valores de eficiência de dissolução (ED_{60min}). Os cálculos de f2 e ED_{60min} foram realizados com o auxílio do *software* Microsoft Excel® 2013 e do add-in DDSolver®.

3.2.17 Teste preliminar de estabilidade

A formulação de *pellets* liquissólidos de RTV com melhor perfil de dissolução foi submetida novamente aos ensaios de doseamento e de dissolução (como descrito nos itens 3.2.14 e 3.2.15, respectivamente), após o armazenamento à temperatura ambiente (25 °C), em dessecador, por um ano. Os perfis de dissolução foram comparados empregando-se o fator de semelhança, f2 nos tempos 0 e após 1 ano. O cálculo de f2 foi realizado com o auxílio do *software* Microsoft Excel® 2013 e do add-in DDSolver®.

3.2.18 Análise estatística

A análise estatística dos resultados foi realizada por meio de análise de variância (*one way* ANOVA) seguida de teste de Tukey, com o auxílio do *software* GraphPad Prism versão 7.0. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$ para um nível de confiança de 95%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

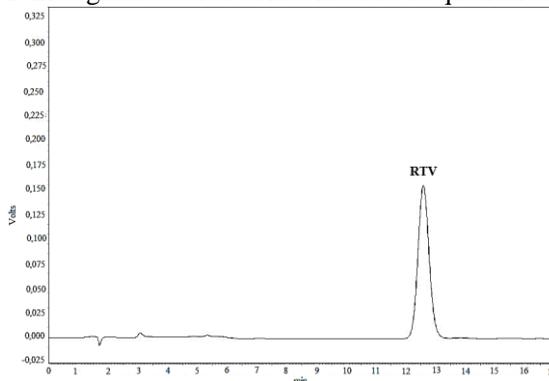
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 MÉTODO PARA A QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO

A validação analítica é a avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos. A validação deve demonstrar que o método analítico produz resultados confiáveis e é adequado à finalidade a que se destina, de forma documentada e mediante critérios objetivos (ANVISA, 2017).

No presente trabalho, um método por CLAE foi avaliado quanto à especificidade, linearidade, LQ e LD, visando à quantificação de RTV. Um exemplo de cromatograma obtido com o método (item 3.2.1) utilizado para quantificar o RTV é apresentado na Figura 7. O cromatograma, que é referente a uma solução padrão do fármaco de 100 µg/mL, exibe um pico único, agudo e simétrico, com tempo de retenção de 12,5 min.

Figura 7 - Cromatograma obtido com o método de quantificação do RTV.



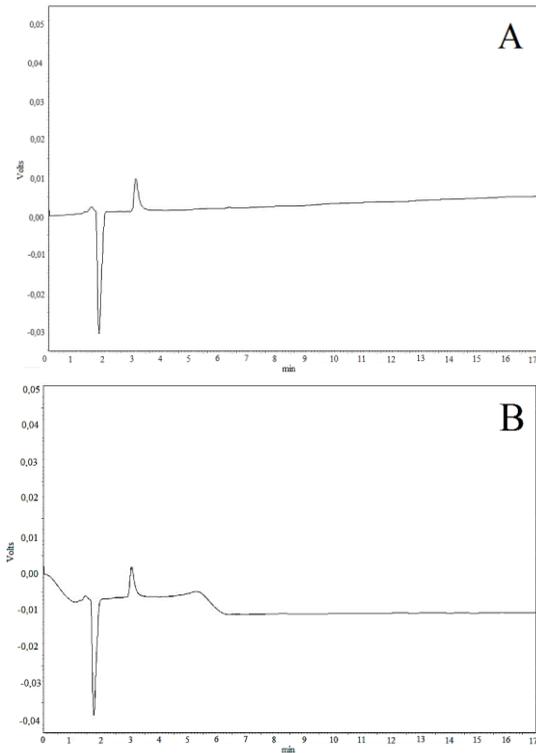
Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

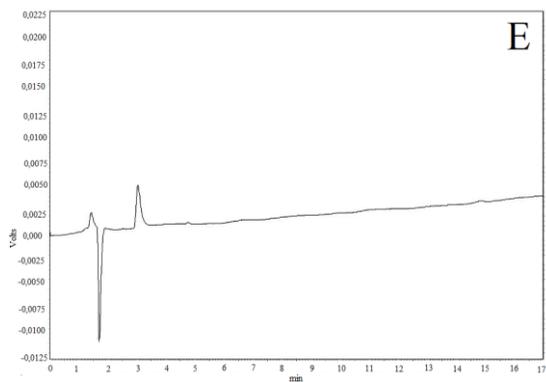
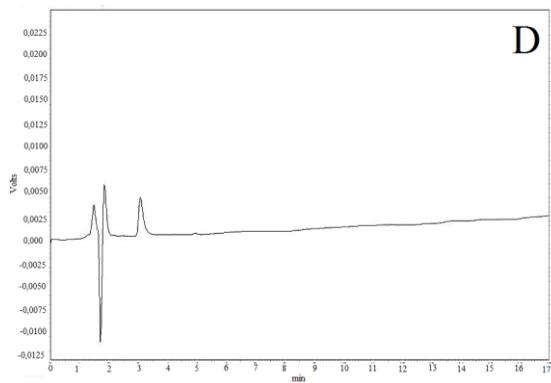
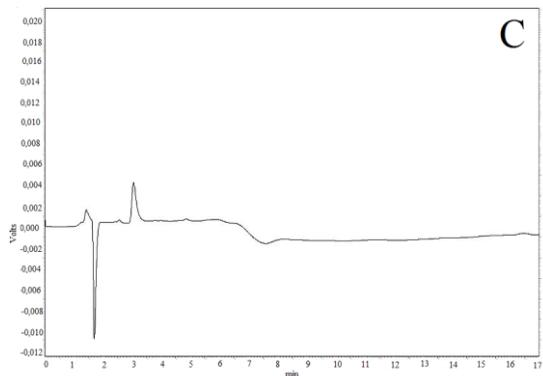
4.1.1 Avaliação da especificidade

Os cromatogramas obtidos para soluções preparadas a partir do carreador (celulose microcristalina, CMC), do material de revestimento (crospovidona), dos solventes não voláteis, SNV (Koliphor® EL e polietinoglicol 400 - PEG 400), e do tensoativo do meio de dissolução (lauril sulfato de sódio), empregando o método proposto para a quantificação do RTV, são apresentados na Figura 8. Os referidos

cromatogramas apresentam apenas o fronte do solvente, sem a presença de qualquer pico cromatográfico, demonstrando que os excipientes utilizados nas formulações e o tensoativo do meio de dissolução não interferem na análise do RTV, ou seja, o método apresenta especificidade.

Figura 8 - Cromatogramas obtidos para soluções preparadas a partir de: A - celulose microcristalina (CMC); B - crospovidona; C - Koliphor[®] EL; D - PEG 400; e E - lauril sulfato de sódio, empregando o método proposto para a quantificação do RTV.





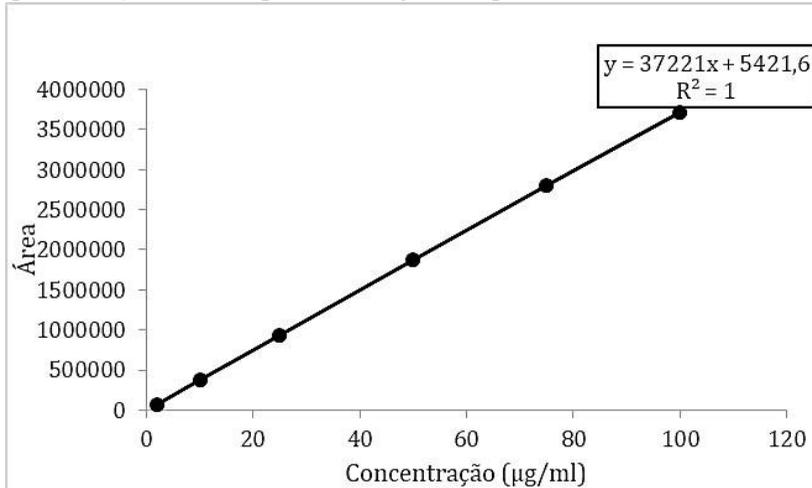
Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

4.1.2 Linearidade, LQ e LD

A linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à

concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (ANVISA, 2003). A linearidade do método utilizado neste trabalho foi determinada na faixa de 2 a 100 $\mu\text{g/mL}$. A curva de calibração média ($n=3$) é exibida na Figura 9 e os resultados analíticos calculados encontram-se na Tabela 9.

Figura 9 - Curva de calibração média ($n=3$) obtida para o método de quantificação do RTV por cromatografia líquida de alta eficiência.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Tabela 9 – Parâmetros obtidos a partir da curva de calibração média ($n=3$) do método de quantificação do RTV por cromatografia líquida de alta eficiência.

Parâmetros	Resultados
Faixa ($\mu\text{g/mL}$)	2-100
LD ($\mu\text{g/mL}$)	1,08
LQ ($\mu\text{g/mL}$)	3,27
Intercepto (a)	37221
Intercepto (b)	5422
Coefficiente de correlação	1

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

A análise de variância (ANOVA) permitiu observar que a regressão linear foi significativa e o desvio de linearidade foi não

significativo ($p < 0,05$) para as linearidades apresentadas, com coeficientes de determinação superiores a 0,99. Dessa forma, foi demonstrada a linearidade do método.

O limite de detecção (LD) é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas (ANVISA, 2003). Já o limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser determinada com exatidão e precisão aceitáveis, sob as condições experimentais estabelecidas (ANVISA, 2003). Os LD e LQ foram de 1,08 e 3,27 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (Tabela 9).

4.2 TESTE DE SOLUBILIDADE

Quando considerados os sistemas liquissólidos, a melhora no perfil de dissolução de fármacos insolúveis em água depende diretamente do tipo de SNV utilizado (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2015a; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). Quanto maior for a capacidade do SNV de solubilizar o fármaco, maior será a fração do fármaco presente no estado molecularmente disperso na medicação líquida e, conseqüentemente, melhor será o perfil de dissolução (ELKORDY *et al.*, 2012; TIONG; ELKORDY, 2009; GUBBI; JARAG, 2009; NOKHODCHI *et al.*, 2005; SPIREAS; SADU; GROVER, 1998). Uma vez que a seleção do SNV é um fator essencial para o satisfatório desempenho do sistema, a solubilidade do RTV em PEG 400, Kolliphor® EL e Tween® 80 foi determinada com o objetivo de definir, entre esses SNV, os mais adequados para a obtenção das formulações do estudo.

Os resultados de solubilidade do RTV (polimorfo I) nos SNV estão expressos na Tabela 10. Os resultados de solubilidade em PEG 400 e em Kolliphor® EL foram superiores em relação ao Tween 80 ($p < 0,05$). Portanto, o PEG 400 e o Kolliphor® EL foram selecionados para desenvolver os *pellets* liquissólidos neste trabalho.

A solubilidade do RTV (polimorfo I) no meio de dissolução (lauril sulfato de sódio 0,7% m/v) foi de $12,66 \pm 0,01$ mg/mL e a solubilidade do fármaco em água foi indetectável com o método de quantificação utilizado, ou seja, inferior a 1,08 $\mu\text{g/mL}$, que é o LD do método.

Tabela 10 - Solubilidade do RTV, na forma polimórfica I, em PEG 400, Kolliphor® EL e Tween 80 (solventes não voláteis - SNV).

SNV	Solubilidade ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
PEG 400	22,10 \pm 0,29
Kolliphor® EL	17,42 \pm 0,38
Tween 80	14,24 \pm 1,27

Resultados expressos como medida \pm desvio padrão.

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

4.3 PREPARAÇÃO DOS *PELLETS* CONVENCIONAIS E LIQUISSÓLIDOS

Pellets liquissólidos de RTV (formulações LP1 e LP2) foram satisfatoriamente preparados pelo método de extrusão-esferonização, utilizando água purificada como líquido de granulação. A proporção fármaco:SNV na medicação líquida foi de 1:2 (m/m). Três proporções foram previamente testadas: 1:1 (m/m), porém a quantidade de SNV não dispersou suficientemente o fármaco, gerando uma pasta altamente viscosa; 1:2 (m/m), que foi a proporção visualmente mais adequada e adotada para formular os *pellets* liquissólidos; 1:3 (m/m), na qual houve dispersão adequada do fármaco, porém a concentração elevada de SNV, embora levasse ao aumento da porção solubilizada do fármaco, possivelmente com impacto positivo no perfil de dissolução, requereria grandes quantidades de carreador e de material revestimento, resultando em massa e volume finais excessivos da unidade de dosagem e inviabilizando a administração oral.

Pellets convencionais (CP1 - sem crosprovidona e sem SNV; CP2 - sem SNV), com a mesma concentração de RTV que os liquissólidos (100 mg de RTV em 667 mg de *pellets*), foram preparados com o propósito de comparação. Todas as formulações obtiveram rendimento de lote satisfatório ($\geq 70\%$, m/m), como demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11 - Quantidade de água necessária para a extrusão-esferonização, tempo de esferonização, rendimento do lote e rendimento da fração útil (850 - 1180 μm) dos *pellets* liquissólidos (LP1 e LP2) e convencionais (CP1 e CP2) de RTV.

	Quantidade de água requerida (g)	Tempo de esferonização (min)	Rendimento do lote (% , m/m)	Rendimento da fração útil (% , m/m)
CP1	62,50	2	82,26	65,09
CP2	65,97	2	73,60	26,13

LP1	63,47	10	79,44	88,97
LP2	36,78	1,5	69,92	51,90

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

A teoria clássica dos sistemas liquissólidos (ou compactos liquissólidos) apresenta um modelo matemático para calcular as quantidades necessárias de carreador (Q) e de material de revestimento (q), usando a razão de excipientes e o fator de carga de líquido (Lf) como elementos para esses cálculos, com o objetivo de obter formulações com propriedades aceitáveis de fluxo e de compactação (NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; SPIREAS; BOLTON, 1998; SPIREAS; SADU, 1998). Entretanto, o fluxo e a compactabilidade parecem não ser cruciais para a obtenção de *pellets* liquissólidos pelo método de extrusão-esferonização. Nesse sentido, uma abordagem apropriada para definir o Lf e um modelo matemático adequado para calcular as quantidades requeridas de Q e q ainda precisam ser desenvolvidos para os *pellets* liquissólidos (PEZZINI *et al.*, 2016).

Uma limitação importante da teoria clássica dos sistemas liquissólidos é a capacidade de produzir comprimidos com fármacos pouco solúveis em doses elevadas. Essa limitação se dá pela grande quantidade requerida de SNV para que se possa obter um perfil de dissolução satisfatório do fármaco. Como os excipientes sólidos (carreador e material de revestimento) são capazes de absorver uma quantidade limitada de líquido, enquanto ainda mantêm aceitáveis propriedades de fluxo e de compactabilidade, elevadas quantidades desses excipientes se tornam necessárias para grandes cargas de SNV, resultando em uma forma farmacêutica final (cápsula ou comprimido) excessivamente volumosa para a via oral (LU *et al.*, 2017; SINGH *et al.*, 2012; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; HENTZSCHEL; SAKMANN; LEOPOLD, 2011; JAVADZADEH; JAFARI-NAVIMPOUR; NOKHODCHI, 2007).

Embora os sistemas liquissólidos tenham sido bastante estudados ao longo dos últimos anos, poucos trabalhos abordam a preparação de compactos liquissólidos com alta dosagem de fármacos insolúveis. Javadzadeh, Jafari-Navimpour e Nokhodchi (2007) e Singh *et al.* (2012) empregaram o conceito de microsistema liquissólido para possibilitar o aumento da carga de fármaco na formulação por meio da adição de polímeros hidrofílicos (por exemplo, polivinilpirrolidona - PVP) na medicação líquida. Esses aditivos elevam a capacidade de absorção do carreador e do material de revestimento, assim, diminuindo a quantidade necessária de excipientes sólidos na formulação. Hentzschel, Sakmann e

Leopold (2011) utilizaram um carreador e material de revestimento com grande área superficial e alta capacidade de absorção (Neusilin®) como estratégia para formular compactos liquissólidos com elevada concentração de fármaco. Entretanto, outros estudos são necessários para melhor explorar a incorporação de altas doses de fármacos insolúveis em sistemas liquissólidos (LU *et al.*, 2017).

No estudo pioneiro sobre *pellets* liquissólidos (PEZZINI *et al.*, 2016), as formulações foram preparadas com 5% de felodipino (fármaco modelo), 5% de PEG 400 ou de Cremophor® EL (antigo nome comercial do Kolliphor® EL) como SNV, CMC (carreador) e crospovidona (material de revestimento), com valor de R de 21,5 ou 10,25.

No presente trabalho, *pellets* liquissólidos foram satisfatoriamente obtidos com 15% (m/m) de RTV e 30% (m/m) de Kolliphor® EL ou PEG 400, sendo tais valores, respectivamente, 3 e 6 vezes superiores quando comparados às quantidades de fármaco e de SNV empregadas no estudo anterior (PEZZINI *et al.*, 2016). Ficou evidenciado que os *pellets* liquissólidos são capazes de carrear maiores quantidades de fármaco e de SNV que os sistemas liquissólidos tradicionais, uma vez a literatura pesquisada relata máximos de 6% (m/m) de fármaco e de 20% (m/m) de SNV incorporados nos compactos liquissólidos, enquanto mantidas propriedades tecnológicas aceitáveis (VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2017; SULIMAN; ANDERSON; ELKORDY, 2014; ELKORDY; TAN; ESSA, 2013; ELKORDY *et al.*, 2012; HENTZSCHEL *et al.*, 2012; FAHMY; KASSEM, 2008; SPIREAS; SADU; GROVER, 1998; SPIREAS, 1998).

Considerando as quantidades de carreador e de material de revestimento, no primeiro estudo sobre *pellets* liquissólidos (PEZZINI *et al.* 2016), os melhores desempenhos em termos de dissolução do fármaco foram obtidos para as formulações com o menor valor de R, ou seja, maior quantidade de crospovidona. De fato, observou-se que com o aumento da concentração de crospovidona, associado à presença de um SNV, houve um efeito sinérgico, conduzindo a um rápido tempo de desintegração e a um melhor perfil de dissolução do fármaco. Dessa forma, neste estudo, uma alta concentração de crospovidona (30%, m/m) foi utilizada nas formulações de LP1 e de LP2, resultando em um valor de R de 0,83. Embora um valor tão baixo de R não seja usual para os compactos de liquissólidos tradicionais, tal valor parece ser viável como uma nova abordagem para os *pellets* liquissólidos.

No caso de compactos liquissólidos, o valor de R está diretamente relacionado às propriedades de fluxo e de compressibilidade da formulação e um valor mínimo de 20 é recomendado para atingir boas

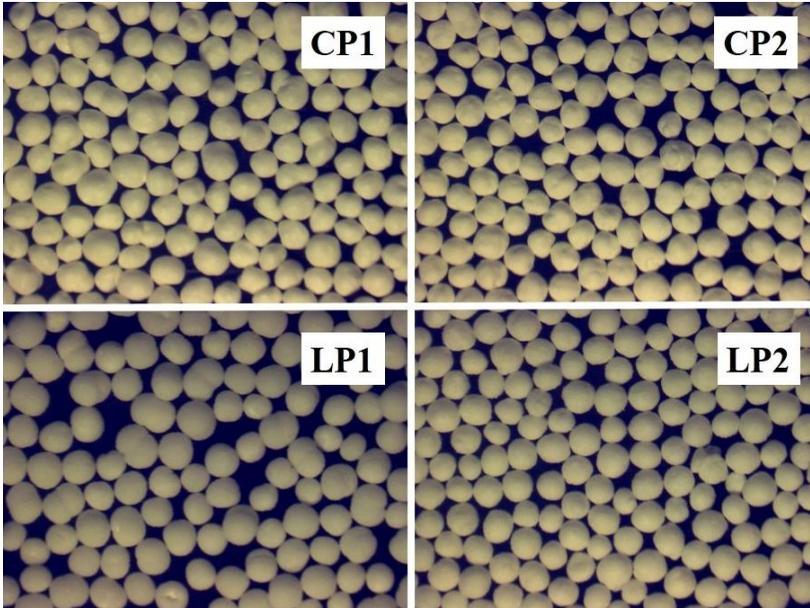
propriedades tecnológicas para o processo de produção (SPIREAS; WANG; GROVER, 1999). Porém, o presente trabalho demonstra que valores inferiores de R podem ser empregados para os *pellets* liquissólidos sem prejuízo das propriedades tecnológicas, uma vez que os *pellets* apresentam, por si só, propriedades excelentes de fluxo (Tabela 12). Além disso, observou-se que o uso de elevada quantidade de crospovidona favoreceu a incorporação da alta carga de SNV, resultando em formulações liquissólidos com características adequadas para a extrusão-esferonização.

Quantidades semelhantes de líquido de granulação (água destilada) foram requeridas pela CP1, a CP2 e a LP1 (contendo Kolliphor® EL) para atingir adequada plasticidade para a extrusão-esferonização. Por outro lado, a LP2 (contendo PEG 400) requereu cerca de metade da quantidade de água (Tabela 11) em relação às demais formulações. A esferonização foi atingida com sucesso em 2 min para a CP1 e a CP2 e 1,5 min para a LP2 (Tabela 11), resultando em *pellets* esféricos. Entretanto, a LP2 demonstrou tendência a aglomerar e a formar *pellets* frágeis e bastante pó durante o processo. As quantidades de água semelhantes e o mesmo tempo de esferonização requeridos pela CP1 e a CP2 indicaram que a presença ou não de crospovidona na formulação não influenciou nesses parâmetros para os *pellets* convencionais. A pequena quantidade de água requerida e o curto tempo de esferonização de LP2 foram devido ao efeito plastificante e ao comportamento hidrofílico do PEG 400 (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009), que levou a uma aglutinação adequada da massa úmida, não necessitando de adição de grande quantidade de água.

LP1 foi esferonizada por 10 min e ainda manteve alguns *pellets* com formato de halteres, como demonstrado na Figura 10, indicando que o Kolliphor® EL reduziu a plasticidade da formulação. Considerando o mecanismo mais aceito para a formação de *pellets*, os extrusados úmidos devem ter plasticidade suficiente para se transformarem em estruturas semelhantes a halteres até que haja o rompimento dessas estruturas e a formação de *pellets* esféricos (KOESTER; THOMMES, 2010), o que não foi plenamente observado para os *pellets* contendo Kolliphor® EL. O Kolliphor® EL puro e misturas de Kolliphor® EL/água podem apresentar um comportamento semelhante à borracha (DONG *et al.*, 2004), o que justifica um aumento na elasticidade das formulações, reduzindo assim a deformação plástica dos extrusados em *pellets* esféricos. No entanto, é importante destacar que 10 min é ainda um tempo aceitável para o processo de esferonização. Além disso, mudanças nos parâmetros do processo, tais como na velocidade de rotação do equipamento de esferonização, podem ser realizadas para aumentar a velocidade linear

periférica da placa de fricção, resultando, possivelmente, em *pellets* esféricos em um menor tempo de esferonização (PODCZECK; NEWTON, 2014).

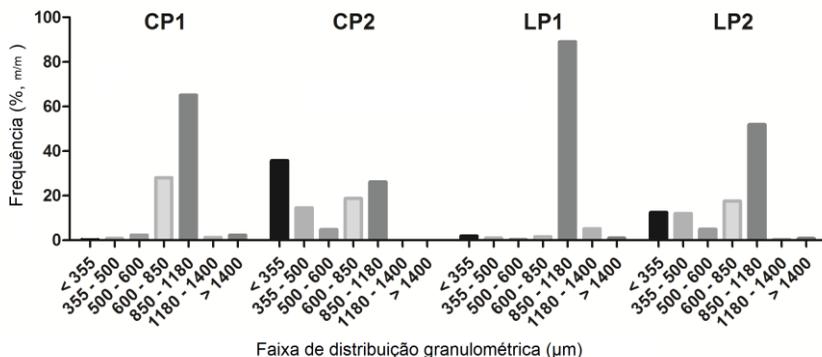
Figura 10 - Imagens microscópicas (7,5x) das frações úteis (850 - 1180 μm) dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

A distribuição granulométrica das formulações é apresentada na Figura 11. *Pellets* de CP1, contendo apenas RTV e CMC, mostraram uma distribuição granulométrica estreita, com 93% dos *pellets* na faixa de 600 - 1180 μm e 65% na faixa de 850 - 1180 μm . A última faixa foi definida como a fração útil para todas as formulações e foi separada para a realização dos testes subsequentes.

Figura 11 - Distribuição granulométrica dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

A faixa granulométrica mais ampla e o menor rendimento da fração útil observados para a CP2 (26,13%, m/m) em relação à CP1 (65,09%, m/m) indicam que a adição de crospovidona resultou em mudança na distribuição granulométrica dos *pellets* convencionais, embora ambas as formulações tenham requerido mesma quantidade de líquido de granulação e mesmo tempo de esferonização. Por outro lado, o uso dos SNV nas formulações de *pellets* liquissólidos aumentou o rendimento da fração útil, em relação à CP2, em 2 vezes para o PEG 400 (LP2; 51,90%, m/m; Figura 11) e 3,4 vezes para o Kolliphor® EL (LP1; 88,97%, m/m; Figura 11). Como previamente discutido, o Kolliphor® EL puro e misturas de Kolliphor® EL/água podem apresentar um comportamento semelhante à borracha (DONG *et al.*, 2004) e, além disso, apresentam uma viscosidade mais elevada do que o PEG 400 ou a água, como resultado, as partículas mais finas da formulação contendo Kolliphor® EL podem se aderir facilmente à superfície de unidades maiores, estreitando a faixa de distribuição de tamanho de partícula (KOESTER *et al.*, 2012; KOESTER; THOMES, 2012; KOESTER; THOMMES, 2010).

A esfericidade dos *pellets* é uma propriedade importante para o processo de produção da forma farmacêutica final, de modo que *pellets* suficientemente esféricos são necessários para que haja o adequado enchimento dos invólucros das cápsulas no processo de encapsulação. *Pellets* com formato irregular e superfície rugosa levam ao aumento da carga eletrostática devido à fricção ocorrida durante o processamento,

influenciando negativamente na encapsulação (BERINGHS *et al.*, 2013; PODCZECK; KNIGHT; NEWTON, 2008).

Todas as formulações de *pellets* produzidas apresentaram índice de esfericidade (IE) satisfatório (Tabela 12), com valores entre 1,08 a 1,15, uma vez que os valores desejáveis são na faixa de 1,0 a 1,20 (CHOPRA *et al.*, 2002). A LP1 (com Kolliphor® EL) apresentou IE de $1,15 \pm 0,14$, ligeiramente maior do que os obtidos para as outras formulações, sendo que este maior índice foi resultante da presença de alguns *pellets* em forma de halteres, no entanto, a morfologia foi ainda aceitável.

Tabela 12 - Índice de esfericidade (IE), razão de Hausner (RH) e índice de Carr (IC) dos *pellets* convencionais (CP1, CP2) e liquissólidos (LP1, LP2).

Formulações	IE	RH	IC (%)
CP1	$1,10 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,01$	$2,37 \pm 1,25$
CP2	$1,08 \pm 0,06$	$1,03 \pm 0,02$	$3,06 \pm 1,39$
LP1	$1,15 \pm 0,14$	$1,04 \pm 0,01$	$3,39 \pm 0,93$
LP2	$1,08 \pm 0,07$	$1,03 \pm 0,01$	$3,22 \pm 1,33$

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Entre as propriedades físico-mecânicas dos sólidos, o fluxo é de extrema importância na indústria farmacêutica, especialmente quando a formulação sólida é utilizada como produto intermediário para a produção de cápsulas e comprimidos em máquinas alimentadas por gravidade (SARRAGUÇA *et al.*, 2010). O IC e RH são indicadores da fluidez do pó relacionada às forças interparticulares que atuam sobre o sistema (QIU *et al.*, 2016; HAUSNER, 1967; CARR, 1965). Os valores de RH (1,02 – 1,04) e IC (2,37 – 3,39), apresentados na Tabela 12, obtidos para todas as formulações foram semelhantes ($p > 0,05$) e indicaram excelente fluxo. Tais resultados evidenciam uma grande vantagem dos *pellets* liquissólidos, pois demonstram a completa superação do baixo escoamento do pó por vezes observado na produção dos compactos liquissólidos.

4.4 FRIABILIDADE

Os valores de friabilidade das formulações de *pellets* foram de 0,03% (CP1), 0,06% (CP2), 0,12% (LP1) e 0,26% (LP2). Esses valores foram bastante inferiores ao limite máximo de 1% estabelecido para baixa

friabilidade (MEHTA *et al.*, 2012), indicando excelente resistência à abrasão.

Apesar de todas as formulações terem apresentado baixa friabilidade, os resultados indicaram que a adição de Kolliphor® EL e de PEG 400 aumentou a friabilidade dos *pellets* liquissólidos quando comparados aos convencionais, o que provavelmente está relacionado com a menor quantidade de CMC na composição dos liquissólidos. É bem estabelecido que a obtenção de *pellets* com elevado conteúdo (40 - 60% ou mais) de CMC resulta em baixa friabilidade (SANTOS *et al.*, 2004). Contudo, neste estudo, *pellets* liquissólidos contendo apenas 25% desse diluente foram produzidos com boas propriedades mecânicas e morfológicas em termos de friabilidade e esfericidade (item 4.3), respectivamente.

4.5 MEDIDAS DE BRUNAUER-EMMETT-TELLER (BET)

Os resultados de BET (Tabela 13) das formulações mostraram que a CP1, a LP1 e a LP2 apresentaram áreas superficiais específicas e volumes de poro semelhantes, enquanto que os valores de ambos os parâmetros foram maiores para a CP2, indicando que essa última formulação apresentou maior porosidade que as demais. Esses resultados são importantes devido ao impacto que a área superficial específica e a porosidade apresentaram sobre as propriedades de dissolução dos *pellets* (item 4.10).

Tabela 13 - Áreas superficiais específicas e volumes de poro dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.

Formulação	Área superficial específica (m ² /g)	Volume de poro (cm ³ /g)
CP1	2,31	7,38 X 10 ⁻⁴
CP2	3,34	1,11 X 10 ⁻³
LP1	2,29	7,51 X 10 ⁻⁴
LP2	2,36	8,10 X 10 ⁻⁴

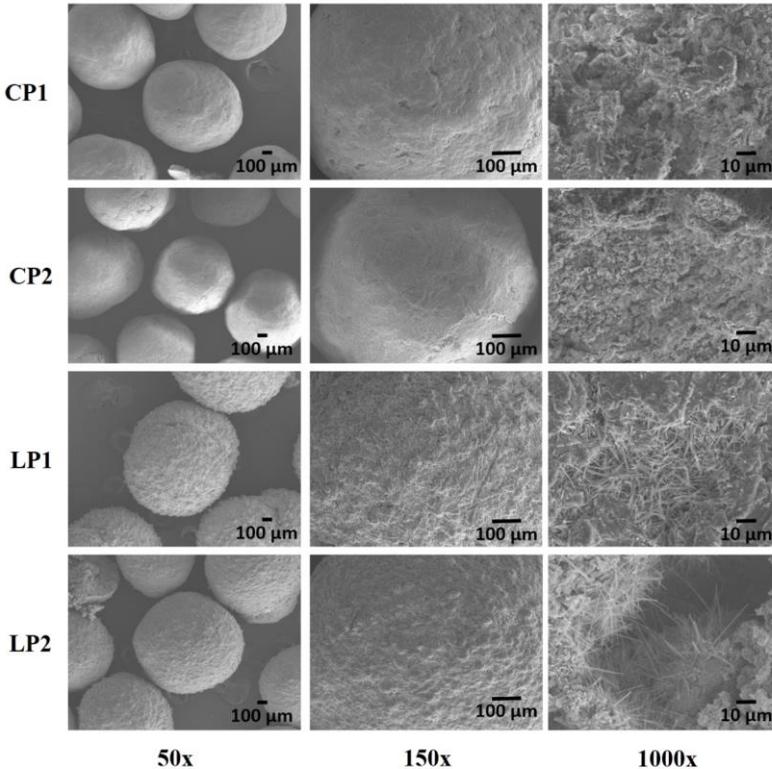
Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

4.6 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

A MEV foi utilizada para visualizar a morfologia da superfície e do interior dos *pellets*. Nos aumentos de 50x e 150x, os *pellets* convencionais (CP1 e CP2) apresentaram superfície lisa, enquanto os

pellets liquissólidos (LP1 e LP2) apresentaram superfície rugosa (Figura 12).

Figura 12 - Imagens de MEV dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV.



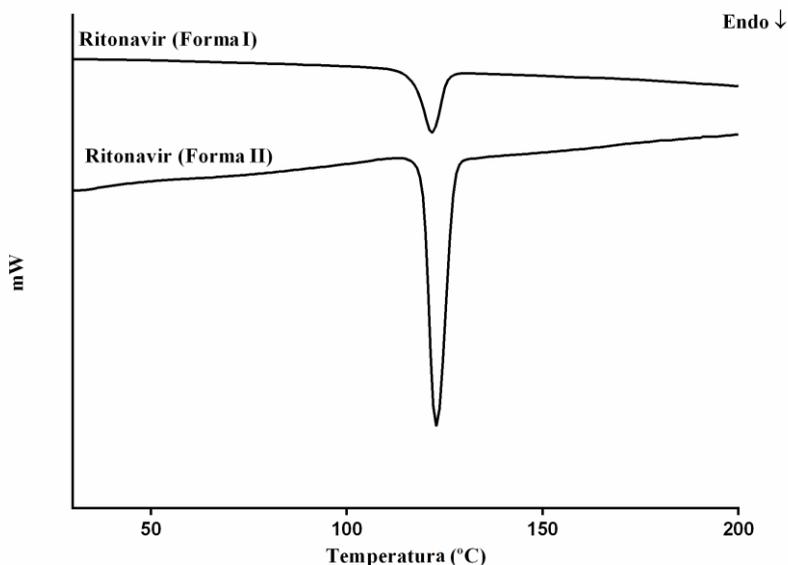
Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Ao analisar a estrutura dos *pellets* no aumento de 1000x (Apêndice A) foi observado que a CP1 e a CP2 continham cristais em forma de ripa, que são característicos da forma cristalina I do RTV. Dessa maneira, ficou demonstrado que o processo de obtenção dos *pellets* convencionais não alterou a forma cristalina original do fármaco. Por outro lado, tanto a LP1 como a LP2 apresentaram cristais em forma de agulha (Apêndice B), consistentes com o polimorfo II do RTV, indicando que o fármaco sofreu transição polimórfica nos *pellets* liquissólidos.

4.7 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC) E MICROSCOPIA ÓPTICA ACOPLADA COM AQUECIMENTO

As curvas DSC dos polimorfos I (usado na produção dos *pellets*) e II (testado para fins de comparação) do RTV são apresentadas na Figura 13 e os valores correspondentes de T_{onset} , T_{peak} , T_{endset} e variação de entalpia (ΔH) são exibidos na Tabela 14. Conforme relatado na literatura, ambos os polimorfos apresentaram ponto de fusão em torno de 122 °C e a forma II apresentou maior ΔH do que a forma I (BAUER *et al.*, 2001; CHEMBURKAR *et al.*, 2000).

Figura 13 - Curvas DSC das formas polimórficas I e II do RTV.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Tabela 14 - Parâmetros das curvas DSC dos polimorfos I e II do RTV, das misturas binárias 1:1 (m/m) do polimorfo I com celulose microcristalina (CMC) e com crospovidona, e das formulações de *pellets* convencionais (CP1, CP2) e liquissólidos (LP1, LP2) de RTV.

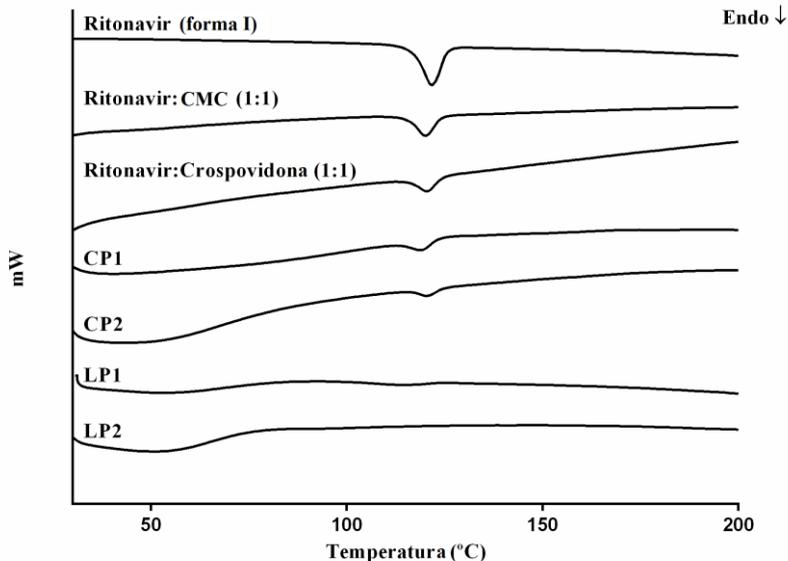
Amostras	ΔH (J/g)	T-onset (°C)	T-peak (°C)	T-endset (°C)
RTV (forma I)	-57,59	111,09	121,64	128,81
RTV (forma II)	-208,73	114,66	122,85	129,95

RTV (forma I):CMC*	-25,03	112,28	120,76	126,63
RTV (forma I):crospovidona*	-28,32	114,38	120,63	124,25
CPI	-4,13	111,93	118,75	124,22
CP2	-4,75	114,84	120,49	124,62
LP1	-	-	-	-
LP2	-	-	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

As curvas DSC das misturas físicas (1:1, m/m) do polimorfo I do RTV com os excipientes CMC e crospovidona e das formulações de *pellets* convencionais e liquissólidos de RTV são apresentadas na Figura 14. As curvas DSC da crospovidona e da CMC foram registradas para fins de comparação e não exibiram nenhum evento térmico (dados não apresentados). As curvas DSC das misturas binárias apresentaram um pico endotérmico na mesma faixa de temperatura que o polimorfo I do RTV (Figura 14), com valores de ΔH (Tabela 14) proporcionais à concentração do fármaco nas amostras, demonstrando que não houve interação ou incompatibilidade entre o fármaco e os excipientes estudados.

Figura 14. Curvas DSC do polimorfo I do RTV, das misturas binárias 1:1 (m/m) do polimorfo I com celulose microcristalina (CMC) e crospovidona, e das formulações de *pellets* convencionais (CP1, CP2) e liquissólidos (LP1, LP2) de RTV.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

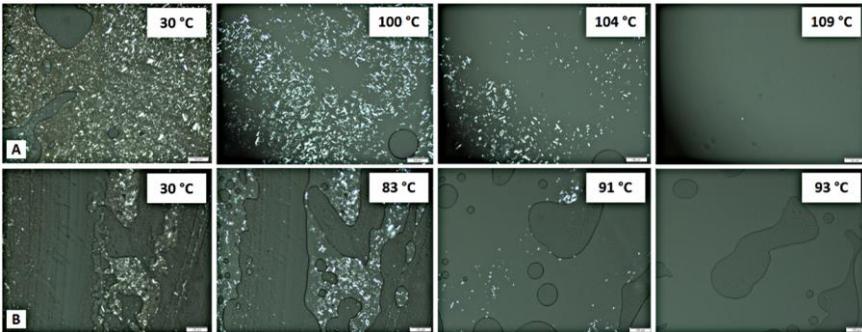
As curvas DSC da CP1 e da CP2 (Figura 14) exibiram um pico endotérmico na mesma faixa de temperatura que o polimorfo I do RTV (Figura 14), com valores de ΔH (Tabela 14) proporcionais à concentração do fármaco nas formulações, demonstrando que não houve interação entre fármaco e os excipientes e que não houve transição de fase do fármaco durante o processo de peletização (valores de ΔH acima do esperado para a CP1 e a CP2 poderiam sugerir transição polimórfica do RTV para a forma II, a qual apresenta maior ΔH que a forma I, como mostra a Figura 13).

O evento de fusão característico do RTV não foi observado nas curvas DSC da LP1 e da LP2 (Figura 14), embora o fármaco cristalino tenha sido observado por MEV nos *pellets* liquissólidos (item 4.6). Na

Figura 15, são apresentadas as imagens de microscopia com estágio de aquecimento, realizado para as medicações líquidas, que mostram a solubilização das partículas de RTV em função do aumento de temperatura, ao longo do ensaio, sendo o fármaco completamente

solubilizado na faixa de temperatura de 100-109 °C e 83-93 °C para as misturas contendo o Kolliphor® EL e o PEG 400, respectivamente. Esses resultados indicam que a ausência do evento de fusão do RTV nas curvas DSC da LP1 e da LP2 ocorreu devido à solubilização do fármaco no SNV, durante o ensaio, em temperaturas anteriores ao ponto de fusão.

Figura 15. Imagens do ensaio de microscopia com estágio de aquecimento das medicações líquidas. Linha A - RTV:Kolliphor® EL (1:2, m/m). Linha B - RTV:PEG 400 (1:2, m/m).



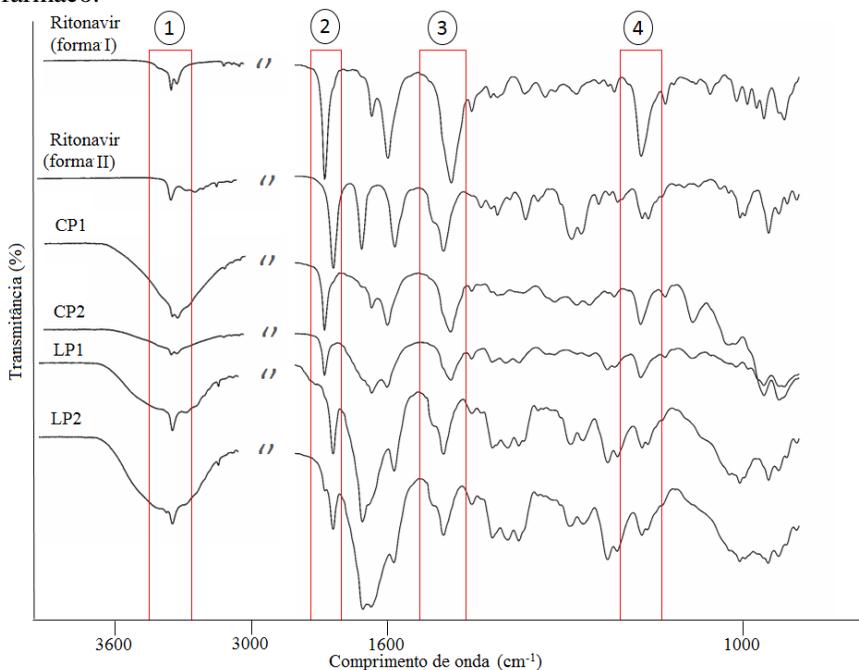
4.8 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho pode auxiliar na caracterização de polimorfos de fármacos, pois os padrões de ligações de hidrogênio, frequentemente, são distintos entre as formas polimórficas, fazendo com que as bandas referentes aos grupos funcionais envolvidos exibam alterações de diferentes graus nos espectros (RODRÍGUEZ-SPONG *et al.*, 2004). Tal fenômeno ocorre para as formas polimórficas I e II do RTV, as quais apresentam o mesmo número total de ligações de hidrogênio, no entanto, as ligações formadas em cada rede cristalina são diferentes (BUCAR; LANCASTER; BERNSTEIN, 2015; GALEK *et al.*, 2009).

Os espectros de FTIR dos polimorfos I e II do RTV estão apresentados na Figura 16. O espectro do RTV na forma cristalina I apresenta bandas características em (1) 3355 cm^{-1} (estiramento de N-H de amida secundária), (2) 1714 cm^{-1} (estiramento de C=O), (3) 1527 cm^{-1} (dobramento de N-H da amida secundária) e (4) 1238 cm^{-1} (C-N estiramento de C-N) (DENGALÉ *et al.*, 2014), como indicado pela numeração na Figura 16. Conforme pode ser observado, o espectro do polimorfo II do RTV apresenta bandas com alteração de forma ou

deslocamento, em relação ao espectro do polimorfo I, nas regiões destacadas, o que permitiu a diferenciação entre as duas formas cristalinas do fármaco pela técnica de FTIR.

Figura 16 - Espectros de FTIR dos polimorfos I e II do RTV e dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) contendo o fármaco.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Os espectros de FTIR das formulações de *pellets* (Figura 16) mostram claramente a presença do polimorfo I do RTV nas formulações convencionais (CP1 e CP2) e do polimorfo II nas liquissólidas (LP1 e LP2). Por mais que as bandas de LP1 e LP2 demonstrem claramente características espectrais da forma II, as regiões identificadas nos espectros com os algarismos (1) e (2) sugerem que LP1 e LP2 continham, também, uma pequena quantidade do polimorfo I do fármaco. Cabe ressaltar que os espectros dos excipientes puros e das misturas binárias fármaco:excipiente foram analisados (dados não apresentados), o que possibilitou identificar, nos espectros dos *pellets*, as regiões em que não

houve sobreposição com bandas dos excipientes, permitindo a adequada identificação dos polimorfos presentes.

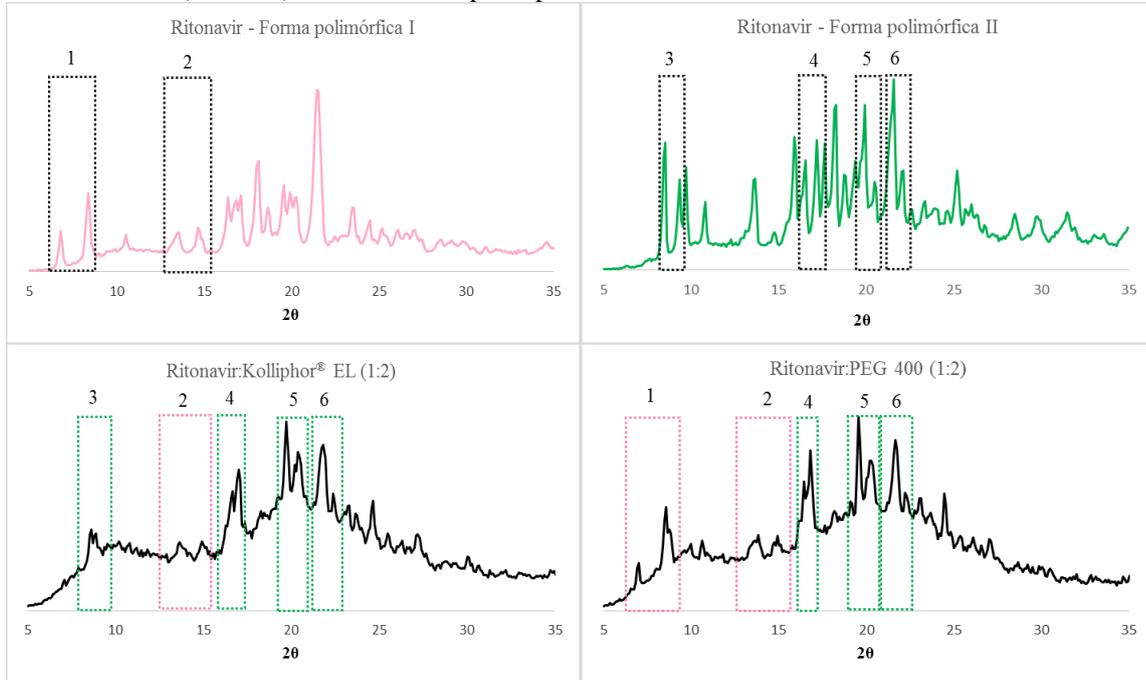
4.9 DIFRAÇÃO DE RAIO-X DE PÓ (DRXP)

Os ensaios de DRXP foram realizados com o objetivo de melhor investigar a transformação polimórfica do RTV durante a preparação dos *pellets* liquissólidos. Os difratogramas do RTV (polimorfos I e II) e das medicações líquidas (RTV:SNV) são apresentados na Figura 17 e os dos *pellets* convencionais e liquissólidos são exibidos na Figura 18.

Os polimorfos I e II do RTV apresentaram as reflexões características descritas por BAUER *et al.*, 2014 e no *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC), através do *Software Mercure*[®], como destacado na Tabela 15.

Os resultados de DRXP confirmaram a transição parcial do RTV, da forma cristalina I para a II, durante a preparação das medicações líquidas, no processo de produção dos *pellets* liquissólidos. Essa conclusão foi tomada porque as medicações líquidas contendo RTV:Kolliphor[®] EL (1:2 m/m) e RTV:PEG 400 (1:2 m/m) apresentaram reflexões características do polimorfo I e também reflexões específicas do polimorfo II do RTV, como mostram a Figura 17 e a Tabela 15.

Figura 17 - Difratogramas dos polimorfos I e II do RTV e das medicações líquidas RTV:Kolliphor® EL (1:2 m/m) e RTV:PEG 400 (1:2 m/m), destacando as principais reflexões características de cada forma cristalina do fármaco.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Tabela 15 - Análise dos difratogramas das medicações líquidas (RTV:Kolliphor® EL ou PEG 400 1:2, m/m) em comparação aos dos obtidos experimentalmente e na literatura (BAUER *et al.*, 2014; CCDC*) para os polimorfos I e II do fármaco.

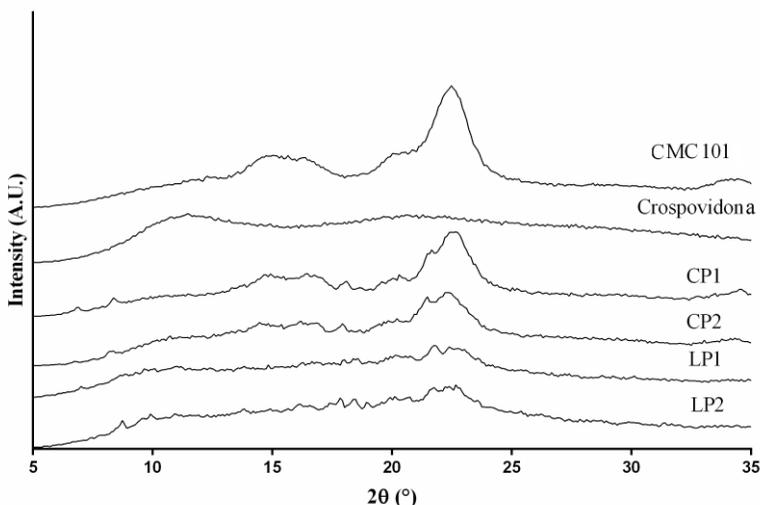
	Ritonavir - Forma Polimórfica I (fármaco puro)			Medicação Líquida		Ritonavir - Forma Polimórfica II (fármaco puro)		
	Dados da Literatura		Dados obtidos experimentalmente	Dados obtidos experimentalmente		Dados da Literatura		Dados obtidos experimentalmente
	CCDC	BAUER <i>et al.</i> , 2014	Fármaco Puro	Ritonavir:Kolliphor® EL (1:2)	Ritonavir:PEG 400 (1:2)	CCDC	BAUER <i>et al.</i> , 2014	Fármaco Puro
Reflexões Características(2θ) *	6,83°	6,76°	6,8°	8,64°	7,00°	8,64°	8,67°	8,54°
	8,4°	8,33°	8,33°	-	8,54°	9,46°	9,51°	9,36°
	10,65°	-	10,64°	-	-	9,82°	9,88°	9,73°
	13,57°	-	13,64	13,73°	13,83°	10,91°	10,97°	10,82°
	14,78°	14,61°	14,61°	14,92°	14,92°	13,68°	13,74°	13,55°
	16,50°	16,33°	-	-	-	16,12°	16,11°	16,01°
	16,8°	16,76°	16,76°	16,65°	16,47°	16,66°	16,70°	16,56°
	17,11°	17,03°	17,03°	17,01°	16,83°	17,33°	17,36°	17,36°
	18,11°	18,01°	18,02°	-	-	17,71°	17,78°	17,78°
	18,69°	18,62°	18,61°	-	-	18,41°	18,40°	18,29°
	19,55°	19,47°	19,47°	-	-	18,85°	18,93°	18,83°
	19,95°	19,86	19,93°	19,74°	19,56°	19,77°	19,52°	19,93°
	20,38°	20,25	20,38°	20,38°	20,29°	20,58°	20,65°	20,56°
	21,56°	21,46°	21,57°	21,84°	21,66°	21,46°	21,49°	21,57°
23,54°	23,46°	23,57°	22,39°	-	22,2°	22,23°	22,02°	
-	-	-	-	-	25,36°	25,38°	25,21°	

*Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) - *Software Mercury*®

Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Os difratogramas das formulações de *pellets* (Figura 18) demonstram a presença de fármaco cristalino, porém não foi possível evidenciar as reflexões características do polimorfo fr RTV presente. Isso ocorreu, pois as reflexões do RTV foram sobrepostas pelos padrões de difração dos excipientes crospovidona e CMC, que estavam em concentrações mais elevadas que o fármaco nas formulações.

Figura 18 - Difratogramas de raio-X da celulose microcristalina (CMC), crospovidona e *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2).



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

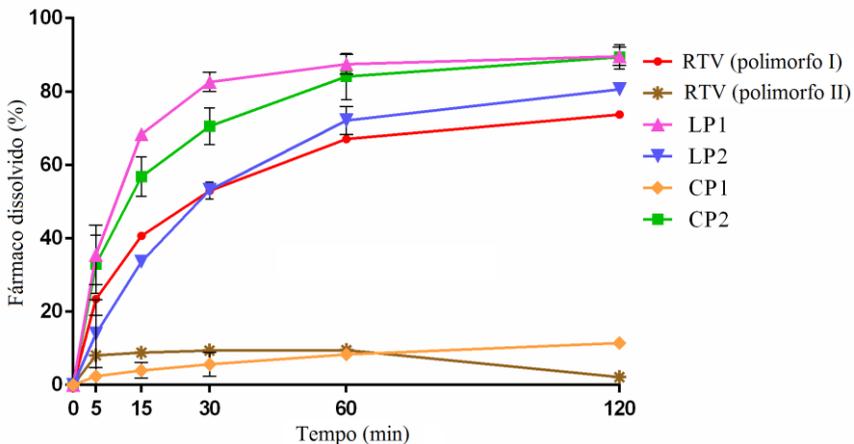
Considerando os dados de MEV, DSC, FTIR e DRXP em conjunto, concluiu-se que os *pellets* convencionais (CP1 e CP2) continham apenas a forma cristalina I do RTV enquanto que nos *pellets* liquissólidos (LP1 e LP2) havia uma mistura dos polimorfos I e II do fármaco. Uma vez que o processo de peletização não desencadeou a transição polimórfica do RTV nas formulações CP1 e CP2, é seguro afirmar que tal alteração ocorreu para LP1 e LP2 em decorrência da presença dos SNV.

4.10 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Os perfis de dissolução das formulações de *pellets* convencionais e liquissólidos e do RTV puro, nas formas cristalinas I e II, estão

apresentados na Figura 19. Os valores de $Q_{30\text{min}}$ e de $ED_{60\text{min}}$ foram na seguinte ordem $LP1 > CP2 > LP2 = RTV$ na forma I $> CP1 = RTV$ na forma II ($p < 0,05$). O polimorfo II é o mais termodinamicamente estável das formas cristalinas conhecidas do RTV (MORISSETTE *et al.*, 2003), com solubilidade 6 vezes inferior à do polimorfo I em etanol/água (75:25, v/v) a 5 °C (BAUER *et al.*, 2001). Sendo assim, a forma polimórfica II apresentou um perfil de dissolução muito inferior ao observado para a forma I (valores de $Q_{30\text{min}}$ e $ED_{60\text{min}}$ 5,31 e 5,06 vezes menores, respectivamente ($p < 0,05$)). A formulação liquissólida LP1 (contendo Kolliphor® EL) e a formulação convencional CP2 apresentaram taxas de dissolução aumentadas quando comparadas com o RTV na forma I, e ambas (LP1 e CP2) apresentaram melhor perfil de dissolução do que a LP2 (contendo PEG 400) (Figura 19).

Figura 19 - Perfis de dissolução dos polimorfos I e II do RTV e dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e L2) de RTV. Cada ponto representa a média \pm desvio padrão ($n = 3$).

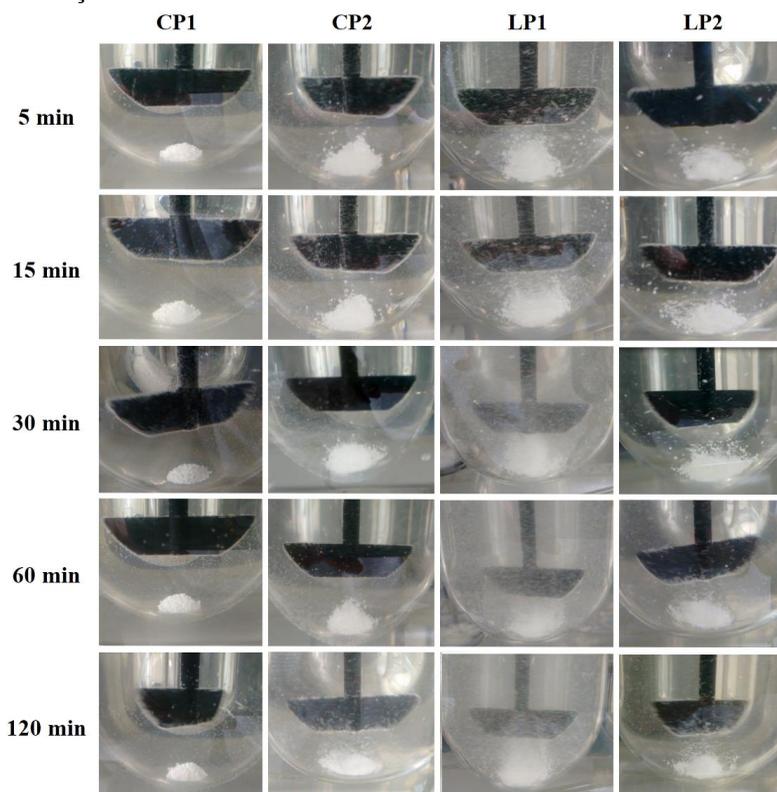


Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

A formulação convencional CP1 apresentou um perfil de dissolução do fármaco muito baixo ($Q_{30\text{min}} = 5,62 \pm 0,18\%$ e $ED_{60\text{min}} = 5,32 \pm 0,06\%$) devido à fraca capacidade de desintegração (Figura 20), como resultado da ausência de crospovidona (agente desintegrante) na composição, associada à baixa solubilidade aquosa do fármaco.

A melhor liberação do fármaco obtida para a formulação convencional CP2 (contendo o polimorfo I), em relação à LP2, está provavelmente relacionada à presença, na formulação liquissólida, do polimorfo II (itens 4.6 a 4.9), que apresenta perfil de dissolução muito inferior à forma I (Figura 19). CP2 também apresentou maiores valores de porosidade e de área superficial específica do que todas as outras formulações (item 4.5), o que contribuiu para um bom desempenho quanto à desintegração, influenciando positivamente a dissolução do fármaco. Conforme mostrado na Figura 20, a CP2 apresentou desintegração mais rápida do que a LP2 a partir de 30 min no ensaio de dissolução.

Figura 20 - Comportamentos de desintegração dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) e liquissólidos (LP1 e LP2) de RTV durante o teste de dissolução.



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

Quando comparados os perfis de dissolução da CP2 e da LP1, a liberação do fármaco foi mais rápida para a LP1 (maiores $Q_{15\text{min}}$ e $Q_{30\text{min}}$, $p < 0,05$), apesar dessa formulação conter o polimorfo II do RTV, com baixíssimo perfil de dissolução quando avaliado isoladamente (Figura 19), enquanto CP2 apresentava apenas o polimorfo I (itens 4.6 a 4.9). Esses resultados foram consequência direta do efeito do microambiente liquissólido e do comportamento de desintegração mais rápido (Figura 20) da LP1 em relação à CP2. Outra importante vantagem da LP1 sobre a CP2, é que a primeira apresentou resultados muito superiores quanto à distribuição de tamanho de partículas e ao rendimento da fração útil (item 4.3), que são aspectos muito relevantes em termos de viabilidade de produção em grande escala.

A formulação LP1 promoveu aumentos de 1,9/1,7 vezes ($p < 0,05$) e 8,19/8,29 vezes ($p < 0,05$) nos valores de $Q_{30\text{min}}/ED_{60\text{min}}$, em comparação com os polimorfos I e II do RTV, respectivamente. Embora a proporção entre os polimorfos I e II na LP1 não seja conhecida, a grande quantidade de cristais aciculares na Figura 12 indica alta concentração da forma II. Assim, o perfil de dissolução muito superior da LP1 em relação ao polimorfo II é uma forte evidência de que os *pellets* liquissólidos são um sistema de liberação muito eficaz para fármacos de baixa solubilidade, mesmo em dosagem elevada.

A performance dos *pellets* liquissólidos de RTV no teste de dissolução (Figura 19) mostrou que o Kolliphor® EL é um SNV superior para o RTV comparado ao PEG 400. No estudo anterior sobre *pellets* liquissólidos (PEZZINI *et al.*, 2016), verificou-se que o Cremophor® EL (antigo nome comercial do Kolliphor® EL) foi mais eficaz na melhoria da taxa de dissolução do felodipino em comparação com o PEG 400, embora a solubilidade aparente do fármaco tenha sido ligeiramente maior no segundo SNV. Observou-se que o Cremophor® EL originou *pellets* liquissólidos de felodipino com menor tempo de desintegração quando comparado ao PEG 400, o que justificou os perfis de liberação do fármaco obtidos. Resultados semelhantes foram observados no presente estudo, uma vez que a solubilidade aparente do RTV foi ligeiramente maior no PEG 400 do que no Kolliphor® EL, mas os *pellets* liquissólidos preparados com o segundo SNV (LP1) apresentaram desintegração mais rápida e melhor perfil de dissolução do que os *pellets* contendo PEG 400 (LP2). Provavelmente, o melhor desempenho observado para o Kolliphor® EL em termos de desintegração dos *pellets* e de dissolução do fármaco resultou das suas propriedades tensoativas, enquanto o PEG 400 é um polímero hidrofílico. Além disso, a obtenção de sistemas liquissólidos usando Kolliphor® EL pode trazer uma vantagem adicional

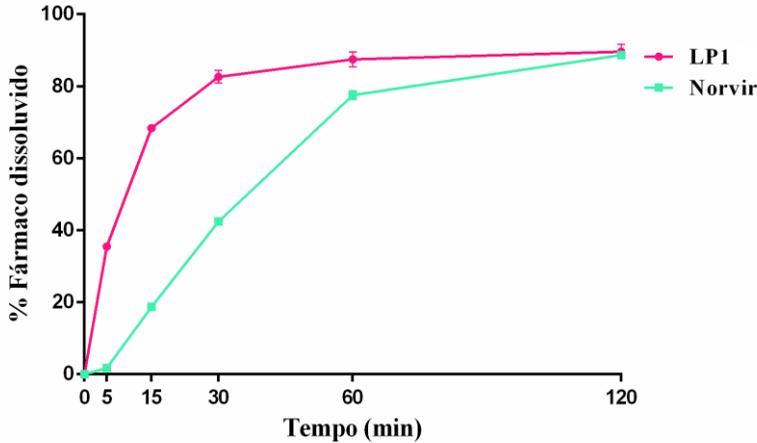
à formulação em termos de melhora da biodisponibilidade do fármaco mediante o aumento da permeabilidade por seu efeito conhecido de inibição da glicoproteína-P, uma vez que essa proteína reduz a absorção intestinal de muitos fármacos por transporte de efluxo (KOMALA *et al.*, 2015; ELKORDY *et al.*, 2013; ELKORDY *et al.*, 2012). Os resultados relatados mostram a grande importância do Kolliphor® EL como um SNV para a formulação de *pellets* liquissólidos.

4.11 COMPARAÇÃO COM O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA (NORVIR®)

A LP1 foi a formulação de *pellets* liquissólidos com melhor desempenho no estudo de dissolução. Sendo assim, foi selecionada para a comparação com o medicamento de referência Norvir® comprimidos 100 mg, que contém uma dispersão sólida do fármaco obtida pela técnica de *hot-melt extrusion*, usando polivinilpirrolidona vinil acetato (copovidona) como carreador (NEWMAN, 2015).

Os perfis de dissolução do Norvir® e da LP1 (Figura 21) foram diferentes, uma vez que o f2 obtido foi de 26,28 e apenas valores entre 50 e 100 indicariam a semelhança entre os perfis (BRASIL, 2010). A LP1 ($Q_{30\min}=82,64\pm 2,17\%$; $ED_{60\min}=71,54$) apresentou liberação mais rápida e maior eficiência de dissolução em relação ao Norvir® ($Q_{30\min}=42,42\pm 2,09\%$; $ED_{60\min}=39,41$) ($p<0,05$), demonstrando que os *pellets* liquissólidos representam uma tecnologia promissora para fármacos de baixa solubilidade e alta dosagem, tais como o RTV.

Figura 21 - Perfis de dissolução dos *pellets* liquissólido, LP1, e do medicamento de referência, Norvir®. Cada ponto representa a média \pm desvio padrão (n = 3).



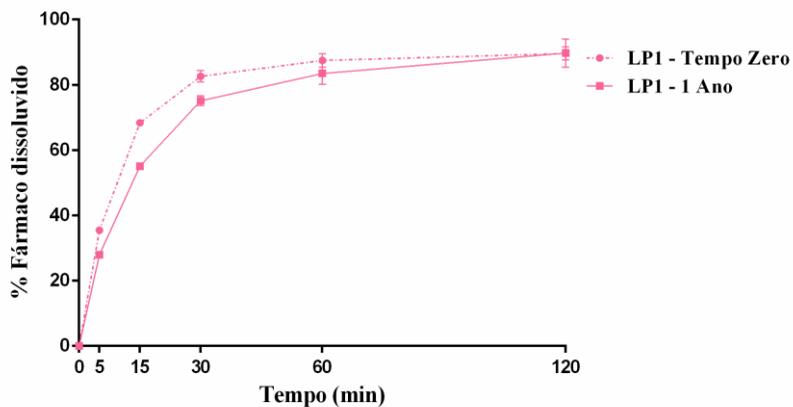
Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

4.12 TESTE PRELIMINAR DE ESTABILIDADE

O decaimento do teor de RTV, nos *pellets* liquissólidos da LP1, foi inferior a 2% após 1 ano de armazenamento em dessecador, a temperatura ambiente (25 °C). Os perfis de dissolução da LP1 antes e após o período de armazenamento são apresentados na Figura 22. Embora uma leve queda na taxa de dissolução tenha sido observada para os *pellets* após o armazenamento, os perfis de dissolução (tempos 0 e 1 ano) foram semelhantes, uma vez que o valor de f_2 foi de 57,09. Embora o teste de estabilidade realizado seja bastante preliminar e haja a necessidade de se conduzir os estudos de estabilidade acelerado e de longa duração para que se possa concluir efetivamente sobre as características de estabilidade de LP1, os resultados ora obtidos são promissores.

Figura 22 - Perfis de dissolução da formulação LP1 de *pellets* liquissólidos antes e após 1 ano de armazenamento em dessecador, a

temperatura ambiente (25 °C). Cada ponto representa a média \pm desvio padrão (n = 3).



Fonte: Elaborado pelo autor (2017).

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

Neste estudo, foram obtidos *pellets* liquissólidos contendo carga elevada SNV (Kolliphor® EL) e alta dosagem de fármaco (RTV), com ótimo rendimento de lote, estreita distribuição granulométrica, boas propriedades morfológicas, excelente fluxo, baixa friabilidade e ótimo perfil de dissolução do fármaco.

Demonstrou-se que a preparação da medicação líquida levou à transição polimórfica parcial do RTV, do polimorfo I para o polimorfo menos solúvel II. Tal resultado foi extremamente relevante para elucidar o comportamento de dissolução do fármaco a partir das formulações de *pellets* liquissólidos. A maior taxa de dissolução do RTV obtida a partir de LP1 (contendo ambos os polimorfos I e II) quando comparada com a formulação convencional CP2 (contendo apenas a forma I) é uma evidência inegável de que os *pellets* liquissólidos são um sistema promissor e eficiente para melhorar o perfil de dissolução de fármacos de baixa solubilidade, mesmo quando são necessárias dosagens elevadas como no caso do RTV.

A formulação LP1 também apresentou liberação mais rápida e maior eficiência de dissolução em relação ao medicamento de referência (Norvir® comprimidos 100 mg) e boas perspectivas no estudo preliminar de estabilidade.

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que a tecnologia de *pellets* liquissólidos pode ser expandida para as formulações contendo doses elevadas de fármacos com baixa solubilidade aquosa e elevada quantidade de SNV, atingindo propriedades tecnológicas satisfatórias e adequado perfil de dissolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL, S.; CHANDEWAR, A. V.; JAISWAL, S. B. A flexible technology for modified-release drugs: multiple-unit pellet system (MUPS). **Journal of Controlled Release**, v. 147, n. 1, p. 2-16, 2010.

ADIBKIA, K. et al. Effect of solvent type on retardation properties of diltiazem HCl form liquisolid tablets. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 113, p. 10-14, 2014.

AHMAD, A. et al. Job satisfaction among Indian pharmacists: an exploration of affecting variables and suggestions for improvement in pharmacist role. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 50, p. 9-16, 2015.

AITIPAMULA, S. et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name?. **Crystal Growth & Design**, v. 12, n. 5, p. 2147-2152, 2012.

AKINLADE, B. et al. Liquisolid systems to improve the dissolution of furosemide. **Scientia Pharmaceutica**, v. 78, n. 2, p. 325-344, 2010.

ALLEN, L. V. **Introdução à Farmácia de Remington**. 2015.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANVISA, Brasil. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Resolução RE nº 899**. 2003.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, v. 2, p. 82. 5ª Ed. Brasília, 2010.

ANVISA, Brasil. Validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Resolução Da Diretoria Colegiada RDC nº 166**, 2017.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. Aulton. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2016.

BADAWY, M. A.; KAMEL, A. O.; SAMMOUR, Omayma A. Use of biorelevant media for assessment of a poorly soluble weakly basic drug in the form of liquisolid compacts: *in vitro* and *in vivo* study. **Drug delivery**, v. 23, n. 3, p. 808-817, 2016.

BAERT, L.; REMON, J. P. Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from pellets made by extrusion

spheronisation. **International journal of pharmaceutics**, v. 95, n. 1-3, p. 135-141, 1993.

BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric amorphous solid dispersions: a review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527-2544, 2016.

BAUER, J. et al. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism. **Pharmaceutical research**, v. 18, n. 6, p. 859-866, 2001.

BAUER, J. F. et al. **Polymorph of a pharmaceutical**. U.S. Patent n. 8,674,112, 18 de março 2014.

BERINGHS, A. O. et al. Technological development of Cecropia glaziovii extract pellets by extrusion-spheronization. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 160-168, 2013.

BERNSTEIN, Joel. Polymorphism in molecular crystals. **Oxford University Press**, 2002.

BOND, A. D. Polymorphism in molecular crystals. Current opinion in solid state and materials science, v. 13, n. 3, p. 91-97, 2009.

BRANDENBERG, O. F. et al. The HIV-1 entry process: a stoichiometric view. **Trends in microbiology**, v. 23, n. 12, p. 763-774, 2015.

BRASIL. Resolução RDC Nº 31 de 11 de Agosto de 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRENCHLEY, J. M. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. **Nature Medicine**, v. 12, n. 12, p. 1365-1371, 2006.

BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. **Pharmacopoeia** 2013.

BRUNTON, L.; KNOLLMAN, B.; HILAL-DANDAN, R. **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. McGraw Hill Professional, 2011.

BUČAR, D.; LANCASTER, R. W.; BERNSTEIN, Joel. Disappearing polymorphs revisited. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 24, p. 6972-6993, 2015.

BURRA, S.; YAMSANI, M.; VOBALABOINA, V. The Liquisolid technique: an overview. **Brazilian Journal of Pharmaceutical sciences**, v. 47, n. 3, p. 475-482, 2011.

CAMERON, W. et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. **Aids**, v. 13, n. 2, p. 213-224, 1999.

CARR, R. L. Classifying flow properties of solids. 1965.

CHADHA, R. et al. Retrospection on Polymorphism and Cocrystallization of Anti-Retrovirals. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 16, p. 1933-1962, 2013.

CHEMBURKAR, S. R. et al. Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. **Organic Process Research & Development**, v. 4, n. 5, p. 413-417, 2000.

CHOPRA, R. et al. The influence of film coating on pellet properties. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 7, n. 1, p. 59-68, 2002.

CHOWDARY, K. P.; ANNAMMADEVI, G. S.; ANUSHA, B. A factorial study on enhancement of solubility and Dissolution rate of ritonavir by Hydroxy propyl β cyclodextrin and solutol HS15. **International Journal of Chemistry**, 2012.

DARWISH, I. A. E.; EL-KAMEL, A. H. Dissolution enhancement of glibenclamide using liquisolid tablet technology. **Acta Pharmaceutica**, v. 51, n. 3, p. 173-181, 2001.

DENGALE, S. J. et al. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 89, p. 329-338, 2015.

DENGALE, S. J. et al. Preparation and characteribehavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, p. 57-64, 2014.

DEY, S. K.; DAS, G.. Conformational polymorphism of a simple tripodal podand bearing nitro functionality. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 2, p. 754-760, 2009.

DI, L.; FISH, P. V.; MANO, T. Bridging solubility between drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 9, p. 486-495, 2012.

DONG, L. et al. Enhanced ileal absorption of a hydrophilic macromolecule, pentosan polysulfate sodium (PPS). **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 15, n. 5, p. 671-682, 2004.

DREU, R. et al. Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronisation technology. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 291, n. 1, p. 99-111, 2005.

DRUGBANK. Ritonavir. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00503>>. Acesso em: 05 de novembro de 2017.

DUKIĆ-OTT, A. et al. Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: a critical review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 1, p. 38-46, 2009.

DYER, A. M.; KHAN, K. A.; AULTON, M. E. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of pellets prepared by extrusion-spheronization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 20, n. 20, p. 3045-3068, 1994.

ELKORDY, A. A. et al. Combination of lactose (as a carrier) with Cremophor® EL (as a liquid vehicle) to enhance dissolution of griseofulvin. **Powder Technology**, v. 246, p. 182-186, 2013.

ELKORDY, A. A. et al. Liquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: effect of choice of non-volatile liquid vehicles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 434, n. 1, p. 122-132, 2012.

ELKORDY, A. A.; TAN, X. N.; ESSA, E. A. Spironolactone release from liquisolid formulations prepared with Capryol™ 90, Solutol® HS-15 and Kollicoat® SR 30 D as non-volatile liquid vehicles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 2, p. 203-223, 2013.

FAHMY, R. H.; KASSEM, M. A. Enhancement of famotidine dissolution rate through liquisolid tablets formulation: in vitro and in vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 3, p. 993-1003, 2008.

FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION). **Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection**, 2016. Disponível em: <<https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>>. Acesso em: 6 março de 2017.

FDA (U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION). **KALETRA®: Lopinavir and Ritonavir**, 2013. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s046_021906s0391bl.pdf>. Acesso em: 6 março de 2017.

FOYE, W. O. **Foye's principles of medicinal chemistry**. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

GABER, D. M.; NAFEE, N.; ABDALLAH, O. Y. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 488, n. 1, p. 86-94, 2015.

GALEK, P. et al. Knowledge-based H-bond prediction to aid experimental polymorph screening. **CrystEngComm**, v. 11, n. 12, p. 2634-2639, 2009.

GAO, Y. et al. A protocol for the classification of wet mass in extrusion-spheronization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 996-1005, 2013.

GELLER, M.; SCHEINBERG, M. **Diagnóstico e Tratamento das Doenças Imunológicas**. Elsevier Brasil, 2015.

GUBBI, S.; JARAG, R. Liquisolid technique for enhancement of dissolution properties of bromhexine hydrochloride. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 2, n. 2, p. 382-386, 2009.

HAUSNER, H. H. **Friction conditions in a mass of metal powder**. Polytechnic Inst. of Brooklyn. Univ. of California, Los Angeles, 1967.

HAUSS, D. J. **Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs**, 2007.

HENTZSCHEL, C. M. et al. Enhancement of griseofulvin release from liquisolid compacts. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 130-135, 2012.

HENTZSCHEL, C. M.; SAKMANN, Albrecht; LEOPOLD, Claudia S. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 37, n. 10, p. 1200-1207, 2011.

HIEW, T. N. et al. Effect of moisture sorption on the performance of crospovidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 514, n. 1, p. 322-331, 2016.

HUNT, P. W. et al. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 210, n. 8, p. 1228-1238, 2014.

ICH (International Conference on Harmonisation). **Guideline Q2 (R1) validation of analytical procedures: text and methodology**: Harmonised Tripartite. Geneva, 2005.

JADHAV, N. R.; IRNY, P. V.; PATIL, U. S. Solid state behavior of progesterone and its release from Neusilin US2 based liquisolid compacts. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 38, p. 97-106, 2017.

JAVADZADEH, Y. et al. An investigation of physicochemical properties of piroxicam liquisolid compacts. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 12, n. 3, p. 337-343, 2007a.

JAVADZADEH, Y. et al. Liquisolid technique as a tool for the enhancement of poorly water-soluble drugs and evaluation of their physicochemical properties. **Acta Pharmaceutica**, v. 57, n. 1, p. 99-109, 2007b.

JAVADZADEH, Y.; JAFARI-NAVIMIPOUR, B.; NOKHODCHI, A. Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 341, n. 1, p. 26-34, 2007.

JAVADZADEH, Y.; MUSAALREZAEI, L.; NOKHODCHI, A. Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 362, n. 1, p. 102-108, 2008.

JAVAHERI, H.; CARTER, Paul; ELKORDY, Amal. Wet granulation to overcome liquisolid technique issues of poor flowability and compactibility: a study to enhance glibenclamide dissolution. **Journal of Pharmaceutics and Drug Development**, v. 1, n. 5, p. 501-512, 2014.

KALEPU, S.; NEKKANTI, V.. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 5, p. 442-453, 2015.

KARAKUCUK, A.; CELEBI, N.; TEKSIN, Z. S. Preparation of ritonavir nanosuspensions by microfluidization using polymeric stabilizers: I. A Design of Experiment approach. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, p. 111-121, 2016.

KASPER, D. et al. Harrison's principles of internal medicine, 19e. **USA2015**, 2015.

KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1-10, 2011.

KHALED, K. A. Formulation and evaluation of hydrochlorothiazide liquisolid tablets. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 6, p. 39-46, 1998.

KHALILI, K.; WHITE, M. K.; JACOBSON, J. M. Novel AIDS therapies based on gene editing. **Cellular and Molecular Life Sciences**, p. 1-12, 2017.

KHAMES, A. Investigation of the effect of solubility increase at the main absorption site on bioavailability of BCS class II drug (risperidone) using liquisolid technique. **Drug Delivery**, v. 24, n. 1, p. 328-338, 2017.

KHAMES, A. Liquisolid technique: a promising alternative to conventional coating for improvement of drug photostability in solid dosage forms. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 10, p. 1335-1343, 2013.

KHANFAR, M.; SALEM, M.; HAWARI, R. Formulation factors affecting the release of ezetimibe from different liquisolid compacts. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 18, n. 2, p. 417-427, 2013.

KOESTER, M. et al. Systematic evaluations regarding interparticular mass transfer in spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 431, n. 1, p. 84-89, 2012.

KOESTER, M.; THOMMES, Markus. Analysis of particle kinematics in spheronization via particle image velocimetry. **European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 2, p. 307-314, 2013.

KOESTER, M.; THOMMES, M. New insights into the pelletization mechanism by extrusion/spheronization. **Aaps PharmSciTech**, v. 11, n. 4, p. 1549-1551, 2010.

KOESTER, M.; THOMMES, M. Quantification of mass transfer during spheronisation. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 2, p. 493-497, 2012.

KOHLI, K. et al. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. **Drug discovery today**, v. 15, n. 21, p. 958-965, 2010.

KOMALA, D. R. et al. Competence of raloxifene hydrochloride loaded liquisolid compacts for improved dissolution and intestinal permeation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 30, p. 232-241, 2015.

KONDO, K.; KATO, A.; NIWA, T. Development of a novel pelletization technique through an extremely high-shear process using a mechanical powder processor to produce high-dose small core granules suitable for film coating. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 483, n. 1, p. 101-109, 2015.

KURI-CERVANTES, L. et al. Activation of NK cells is associated with HIV-1 disease progression. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 96, n. 1, p. 7-16, 2014.

KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 167-180, 2013.

LAFOUNTAINE, J. S. et al. Enabling thermal processing of ritonavir–polyvinyl alcohol amorphous solid dispersions by KinetiSol® Dispersing. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 101, p. 72-81, 2016.

LAW, D. et al. Ritonavir–PEG 8000 amorphous solid dispersions: in vitro and in vivo evaluations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 3, p. 563-570, 2004.

LLINÀS, A.; GOODMAN, J. M. Polymorph control: past, present and future. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 5, p. 198-210, 2008.

LU, M. et al. Liquisolid technique and its applications in pharmaceutics. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 2, p. 115-123, 2017.

MALEKI, A. et al. Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. **Journal of Controlled Release**, v. 262, p. 329-347, 2017.

MEHTA, K. A.; REKHI, G. S.; PARIKH, D. M. Extrusion-spheronization for granulation. In: PARIKH, Dilip M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 2.ed. New York: Taylor & Francis, 2005. cap.11.

MEHTA, S. et al. Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient granules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 422, n. 1, p. 310-317, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS, 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2016/59291/boletim_2016_1_pdf_16375.pdf>. Acesso em: 6 março de 2016a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, 2016. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/medicamentos-antirretrovirais>>. Acesso em: 6 março de 2016b.

MORISSETTE, S. L. et al. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 5, p. 2180-2184, 2003.

MORISSETTE, S. L. et al. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 275-300, 2004.

MUJUMDAR, A. S. **Handbook of Industrial Drying**. CRC press, 2014.

MULEY, S.; NANDGUDE, T.; PODDAR, S.. Extrusion-spheronization a promising pelletization technique: In-depth review. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 6, p. 684-699, 2016.

NAZZAL, S.; KHAN, M. A. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage form: Stability assessment and optimization of some processing parameters. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 315, n. 1, p. 110-121, 2006.

NEWMAN, Ann (Ed. 1). **Pharmaceutical Amorphous Solid Dispersions**. John Wiley & Sons, 2015.

NOKHODCHI, A. et al. Lquisolid compacts: the effect of cosolvent and HPMC on theophylline release. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 79, n. 1, p. 262-269, 2010.

NOKHODCHI, A. et al. The effect of type and concentration of vehicles on the dissolution rate of a poorly soluble drug (indomethacin) from liquisolid compacts. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 18-25, 2005.

NOKHODCHI, A.; HENTZSCHEL, C. M.; LEOPOLD, C. S. Drug release from liquisolid systems: speed it up, slow it down. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 8, n. 2, p. 191-205, 2011.

OJEWOLE, E. et al. Exploring the use of novel drug delivery systems for antiretroviral drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, n. 3, p. 697-710, 2008.

PANDYA, R.; MEHTA, T.; GOHEL, M. Amalgamation of solid dispersion and adsorption technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 699-709, 2015.

PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. CRC Press, 2016.

PEREZ, J. P.; RABIŠKOVÁ, M. Influence of the drying technique on theophylline pellets prepared by extrusion-spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 242, n. 1, p. 349-351, 2002.

PEZZINI, B. R. et al. Lquisolid technology applied to pellets: evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 110, p. 62-69, 2016.

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.

PODCZECK, F.; KNIGHT, P. E.; NEWTON, J. M. The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 350, n. 1, p. 145-154, 2008.

PODCZECK, F.; NEWTON, J. M.. Influence of the standing time of the extrudate and speed of rotation of the spheroniser plate on the properties of pellets produced by extrusion and spheronization. **Advanced Powder Technology**, v. 25, n. 2, p. 659-665, 2014.

PUND, S. et al. Multivariate optimization of formulation and process variables influencing physico-mechanical characteristics of site-specific release isoniazid pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 388, n. 1, p. 64-72, 2010.

QIU, Y. et al. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**. Academic press, 2016.

RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Multiparticulate Drug Delivery: Formulation, Processing and Manufacturing. 2017.

RICHMAN, D. D.; WHITLEY, R. J.; HAYDEN, F. G. **Clinical virology**. American Society for Microbiology Press, 2009.

RIDHURKAR, D.; VAJDAI, A.; ZSIGMOND, Z. Hot-melt extrusion (HME) and its application for pharmacokinetic improvement of poorly water soluble drugs. **Pharmacology, Toxicology and Biomedical Reports**, v. 2, n. 3, 2016.

RODRÍGUEZ-SPONG, Barbara et al. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 241-274, 2004.

ROSSI, R. C. et al. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 338, n. 1, p. 119-124, 2007.

ROWE, R. C. Spheronization-a novel pill-making process. **Pharmacy International**, v. 6, n. 5, p. 119-123, 1985.

ROWE, R. C.; SHESKEY, Paul J.; WELLER, Paul J. (Ed. 6). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 2009.

ROY, P.; SHAHIWALA, A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. **Journal of Controlled Release**, v. 134, n. 2, p. 74-80, 2009.

SANKA, K. et al. Improved oral delivery of clonazepam through liquisolid powder compact formulations: in-vitro and ex-vivo characterization. **Powder Technology**, v. 256, p. 336-344, 2014.

SANTOS, H. M. M. et al. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica: parte I. avaliação das variáveis

tecnológicas e de formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 4, p. 455-470, 2004.

SANTOS, O. M. M. et al. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 1-24, 2014.

SARRAGUÇA, M. C. et al. Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 52, n. 4, p. 484-492, 2010.

SAYYAD, F. J.; TULSANKAR, S. L.; KOLAP, U. B. Design and development of liquisolid compact of candesartan cilexetil to enhance dissolution. **Journal of Pharmacy Research**, v. 7, n. 5, p. 381-388, 2013.

SCHILLING, S. U. et al. Properties of melt extruded enteric matrix pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 74, n. 2, p. 352-361, 2010.

SEO, B. et al. Extension of the Hansen solubility parameter concept to the micronization of cyclotrimethylenetrinitramine crystals by supercritical anti-solvent process. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 111, p. 112-120, 2016.

SINGH, S. K. et al. Influence of formulation parameters on dissolution rate enhancement of glyburide using liquisolid technique. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 38, n. 8, p. 961-970, 2012.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 3, p. 335-347, 2004.

SINHA, S. et al. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. **Aaps Pharmscitech**, v. 11, n. 2, p. 518-527, 2010.

SOLIMAN, K. A.; IBRAHIM, H. K.; GHORAB, M. M. Formulation of avanafil in a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced oral delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, p. 447-455, 2016.

SONAGLIO, D. et al. On the factors influencing the extrusion strain, particle size and dissolution behavior of multiparticulate systems

obtained by extrusion/spheronization. **Powder technology**, v. 230, p. 54-62, 2012.

SPIREAS, S. **Liquisolid systems and methods of preparing same**. U.S. Patent n. 6,423,339, 23 jul. 2002.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **Liquisolid systems and methods of preparing same**. U.S. Patent n. 5,800,834, 1 set. 1998.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **Liquisolid systems and methods of preparing same**. U.S. Patent n. 5,968,550, 19 out. 1999.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **Liquisolid systems and methods of preparing same**. U.S. Patent n. 6,096,337, 1 ago. 2000.

SPIREAS, S.; SADU, S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 166, n. 2, p. 177-188, 1998.

SPIREAS, S.; SADU, S.; GROVER, R. In vitro release evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, n. 7, p. 867-872, 1998.

SPIREAS, S.; WANG, T.; GROVER, R. Effect of powder substrate on the dissolution properties of methyclothiazide liquisolid compacts. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, n. 2, p. 163-168, 1999.

SPIREAS, S. S.; JAROWSKI, C. I.; ROHERA, B. D. Powdered solution technology: principles and mechanism. **Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 10, p. 1351-1358, 1992.

SRINARONG, P. et al. Surface-active derivative of inulin (Inutec® SP1) is a superior carrier for solid dispersions with a high drug load. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 6, p. 2333-2342, 2011.

STAHLY, G. P. Diversity in single-and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 6, p. 1007-1026, 2007.

STOLTENBERG, I.; BREITKREUTZ, J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs)—a novel solid oral dosage form for paediatric use. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, n. 3, p. 462-469, 2011.

SULIMAN, A. S.; ANDERSON, R. J.; ELKORDY, A. A. Norfloxacin as a model hydrophobic drug with unique release from liquisolid

formulations prepared with PEG200 and Synperonic PE/L-61 non-volatile liquid vehicles. **Powder Technology**, v. 257, p. 156-167, 2014.

SUN, W.; PAN, B. Effect of micro-environment modification and polymer type on the in-vitro dissolution behavior and in-vivo performance of amorphous solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 240-254, 2017.

SUPRIYA, P.; RAJNI, B.; RANA, A. C. Pelletization techniques: a literature review. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 3, n. 3, p. 43-47, 2012.

SWAIN, S.; PATRA, C. N.; RAO, M. B. **Pharmaceutical Drug Delivery Systems and Vehicles**. CRC Press, 2016.

TANG, W. Z. **Physicochemical Treatment of Hazardous Wastes**. CRC Press, 2016.

THO, I. et al. Formation of nano/micro-dispersions with improved dissolution properties upon dispersion of ritonavir melt extrudate in aqueous media. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 1, p. 25-32, 2010.

TIONG, N.; ELKORDY, A. A. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 3, p. 373-384, 2009.

TOPUZ, F.; UYAR, T. Cyclodextrin-functionalized mesostructured silica nanoparticles for removal of polycyclic aromatic hydrocarbons. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 497, p. 233-241, 2017.

UNAIDS (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS), JUNPoHA. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010. **Geneva: UNAIDS**, 2010.

UNAIDS (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS). AIDS by the numbers. **Geneva, Switzerland: UNAIDS**, 2015.

UNAIDS (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS). Estatísticas de HIV e Aids no Brasil. 2016. Disponível em: <<http://unaids.org.br/estatisticas/>>. Acesso em 6 de março de 2016.

UNAIDS (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS). Fact Sheet 2017. Disponível em

<http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Fact_Sheet_en.pdf>. Acesso em 03 de julho de 2017.

VANDANA, K. R. et al. An overview on in situ micronization technique—An emerging novel concept in advanced drug delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 4, p. 283-289, 2014.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. Tratado de infectologia: v. 2. In: **Tratado de infectologia: v. 2**. Atheneu, 2009.

VRANÍKOVÁ, Barbora; GAJDZIOK, Jan. Lquisolid systems and aspects influencing their research and development. **Acta Pharmaceutica**, v. 63, n. 4, p. 447-465, 2013.

VRANÍKOVÁ, B.; GAJDZIOK, J.; VETCHÝ, D. Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for lquisolid systems preparation. **Pharmaceutical development and technology**, v. 20, n. 7, p. 839-844, 2015b.

VRANÍKOVÁ, B.; GAJDZIOK, J.; VETCHÝ, D. Modern evaluation of lquisolid systems with varying amounts of liquid phase prepared using two different methods. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015a.

VRANÍKOVÁ, B.; PAVLOKOVÁ, Sylvie; GAJDZIOK, Jan. Experimental Design for Determination of Effects of Superdisintegrant Combinations on Lquisolid System Properties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 3, p. 817-825, 2017.

VRANŮKOV, B.; GAJDZIOK, J. Evaluation of sorptive properties of various carriers and coating materials for lquisolid systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, p. 539, 2015.

WOLVERTON, S. E. Medicamentos Sistêmicos para Doenças Infecciosas. In: BRASIL, E. **Terapêutica Dermatológica**. 3. ed. p. 129-133. 2015.

YADAV, V. B.; YADAV, A. V. Enhancement of solubility and dissolution rate of BCS class II pharmaceuticals by nonaqueous granulation technique. **International Journal of Pharmaceutical Research and Development**, v. 1, p. 1-12, 2010.

ZELDIN, R. K.; PETRUSCHKE, R. A. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 4-9, 2004.

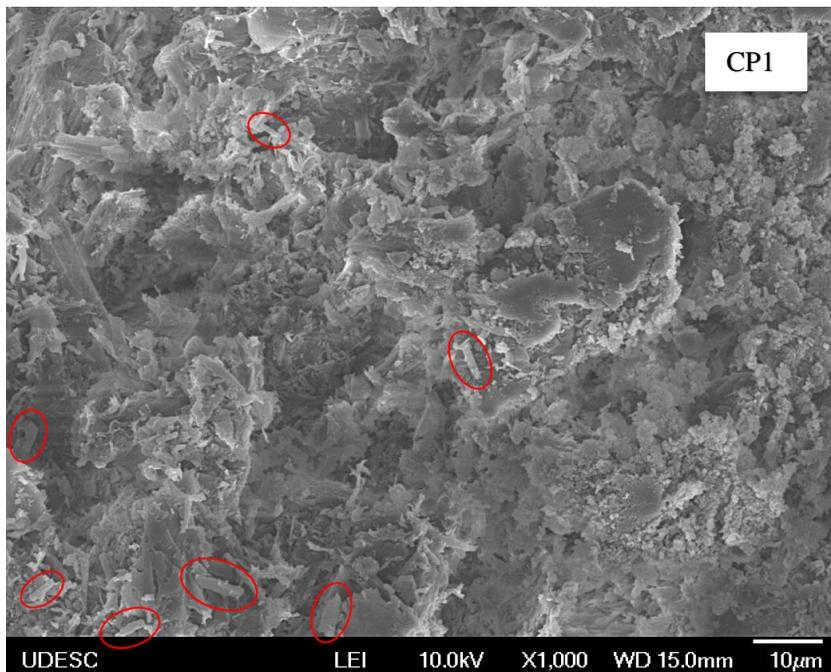
ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 149-158, 2011.

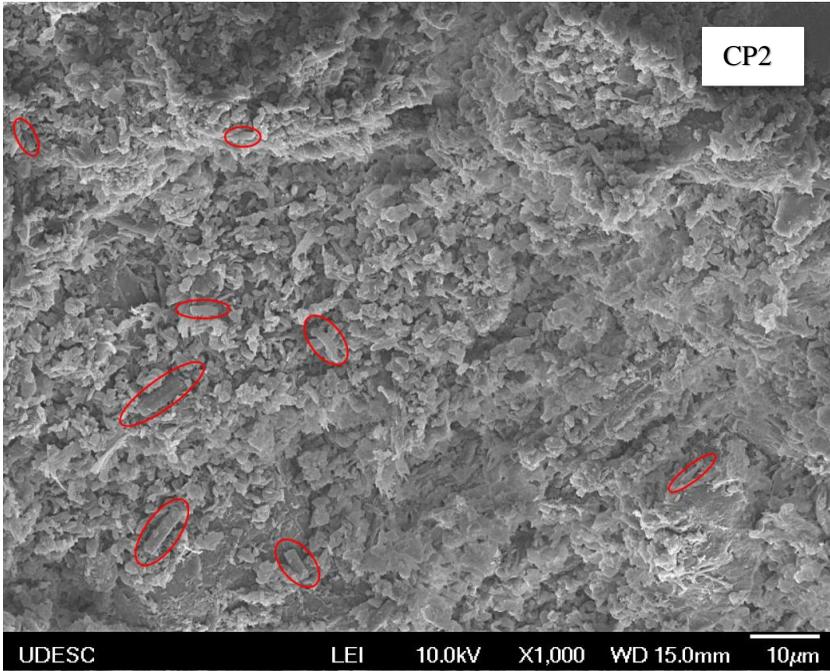
ZHANG, M. et al. A novel lab-scale screen extruder for studying extrusion-spheronisation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 455, n. 1, p. 285-297, 2013.

APÊNDICE

APÊNDICE A

Micrografias dos *pellets* convencionais (CP1 e CP2) sob alta ampliação (1000x). Em destaque os hábitos cristalinos em forma de ripa, característicos da forma cristalina I do RTV.





APÊNDICE B

Micrografias dos *pellets* liquissólidos (LP1 e LP2) sob alta ampliação (1000x). Em destaque os hábitos cristalinos em forma de agulhas, característicos da forma cristalina II do RTV.

