

Aline Benedita dos Santos Fonseca

**ESTUDO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM AS
PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS E
BIOFARMACOTÉCNICAS DE *PELLETS* LIQUISSÓLIDOS DE
FELODIPINO OBTIDOS PELA TECNOLOGIA DE EXTRUSÃO-
ESFERONIZAÇÃO**

Dissertação submetido(a) 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 Diva Sonaglio
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a. Bianca
Ramos Pezzini

Florianópolis
2019

Fonseca, Aline Benedita dos Santos
Estudo dos Fatores que influenciam as
propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas de
pellets liquissólidos de felodipino obtidos pela
tecnologia de extrusão-esferonização / Aline
Benedita dos Santos Fonseca ; orientadora, Diva
Sonaglio, coorientadora, Bianca Ramos Pezzini, 2019.
186 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis,
2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Pellets liquissólidos. 3.
Kolliphor EL. 4. PEG 400. 5. Planejamento
experimentais. I. Sonaglio, Diva . II. Ramos
Pezzini, Bianca. III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. IV.
Título.

**“ESTUDO DOS FATORES QUE INFLUENCIAM AS
PROPRIEDADES TECNOLÓGICAS E
BIOFARMACOTÉCNICAS DE pellets
LIQUISSÓLIDOS DE FELODIPINO OBTIDOS
PELA TECNOLOGIA DE EXTRUSÃO-
ESFERONIZAÇÃO”**

POR

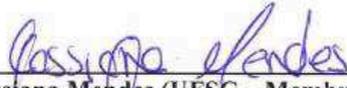
Aline Benedita dos Santos Fonseca

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

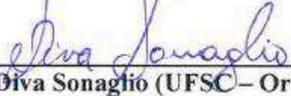
Banca Examinadora:



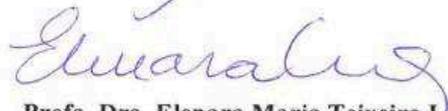
Prof(a). Dr(a). Angela Machado de Campos (UFSC – Membro
Titular)



Prof(a). Dr(a). Cassiana Mendes (UFSC – Membro Titular)



Prof(a). Dr(a). Dina Sonaglio (UFSC – Orientador(a))



Prof(a). Dra. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da
UFSC

Florianópolis, 15 de março de 2019.

Dedico este trabalho aos meus pais, Zélia e Edno, ao meu irmão Carlos e a minha mentora Diva Sonaglio, pelo carinho incondicional e imenso apoio ao decorrer dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conferir o dom da vida, ser o sustento e a esperança do meu caminho, sempre guiando meus passos.

Aos meus pais, Zélia e Edno, pelo amor, carinho e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida. Agradeço por ser minha base, essência e motivo para seguir sempre em frente. Pessoas amorosas, que jamais mediram esforços para os meus estudos. Não há palavras que possam exprimir o imenso amor que sinto por vocês. Obrigada. Ao meu irmão, Carlos, por estar sempre presente e por também me conferir forças durante essa jornada.

À minha querida orientadora, Diva, pela confiança e pelos vários anos de convivência científica, aceitando fazer parte da minha jornada acadêmica desde o início da graduação. Agradeço imensamente pelos conhecimentos transmitidos, pela dedicação, pelo incentivo, apoio e amizade. Obrigada por ter acreditado no meu trabalho.

À minha coorientadora, Bianca, pela confiança, transmissão de conhecimentos, apoio e auxílio ao decorrer desse trabalho. Obrigada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

Ao Programa de Pós-graduação em Farmácia - PGFar da UFSC, bem como seu corpo docente, pelo auxílio e apoio nas atividades acadêmicas desenvolvidas.

Aos meus avós maternos, Benedita e José Francisco (em memória) pelo amor, carinho e humildade com que me ensinaram a ver a vida. Agradeço, por ensinar que a humildade nos faz aprender.

Aos meus avós paternos, (Noêmia e Victor, em memória) pelo apoio em toda etapa da minha vida.

Aos meus padrinhos Amélia e Lázaro (em memória), pelo grande amor, respeito, apoio e conselhos, estando sempre presente no meu caminho. Vocês são o elo forte que tenho e também fazem parte desse sonho. Muito obrigada!

Ao meu eterno chefinho, André Beringhs, que sempre acreditou no meu trabalho desde minha iniciação científica. Compartilhando todo seu conhecimento, conferindo apoio e auxiliando nessa trajetória acadêmica. Muito obrigada por tudo!

Às minhas amigas queridas, Pâmela e Bruna, pelos anos de convivência, amizade e cumplicidade. Vocês foram extremamente importantes durante minha jornada na USFC e em SC. Agradeço pelo carinho e amizade que levarei sempre comigo.

Aos meus queridos amigos (Mariana, Sandra, Carine, Daiane, Paola, Edna, Rose, Beatriz, Marina, Everson, Thiago, Angela e Elenara) do Laboratório de Farmacotécnica, pelos mais de 6 anos de convivência. Companheiros de trajetórias científicas, conselhos, apoio e auxílio. Também, companheiros de risadas e eventos que tornam a trajetória acadêmica mais leve. A presença de vocês foi muito importante durante todos esses anos. Obrigada!

Aos queridos professores do Laboratório de Controle de Qualidade, Simone, Marcos e Hellen, pelo apoio, auxílio e principalmente pela infraestrutura para execução deste trabalho.

Aos demais docentes, familiares e amigos, obrigada!

“Dizem que a vida é para quem sabe viver, mas ninguém nasce pronto. A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender.”

(Clarice Lispector)

RESUMO

A tecnologia de *pellets* liquissólidos obtidos por extrusão-esferonização tem se mostrado promissora para melhorar o perfil de dissolução de fármacos de baixa solubilidade aquosa (BCS II e IV). Entretanto, a influência de variáveis de formulação sobre as propriedades tecnológicas desses sistemas ainda necessita ser explorada. Nesse trabalho, foram utilizados planejamentos experimentais do tipo mistura e metodologia de superfície de resposta (MSR). Primeiramente, foram realizados estudos preliminares, sem a presença de fármaco, utilizando duas matrizes experimentais do tipo mistura. Foram avaliados o tipo e o teor de solvente não volátil (SNV) (A-Kolliphor® EL; 0 a 40 % ou A-PEG 400; 0 a 31,1 %), material de revestimento (B-crospovidona; 0 a 50%) e material carreador celulose microcristalina (C-CMC; 27 a 100 %). A superfície apresentou-se mais rugosa para os *pellets* liquissólidos, especialmente com o aumento do teor de crospovidona, sem, entretanto, prejudicar a esfericidade. A quantidade requerida de líquido de granulação (LG) reduziu com o aumento do teor dos dois SNV, mas aumentou com o aumento dos teores de crospovidona e de CMC. O aumento do teor de todos os fatores influenciou no aumento do teor de umidade (TU) dos *pellets*. Houve aumento do tamanho de partícula (TP) com o aumento do teor do Kolliphor® EL, mas redução do TP com o aumento do teor de crospovidona, atrelada à diminuição do teor de CMC (interação BC). O mesmo comportamento do TP ocorreu para a matriz de PEG 400, mas sem a presença de interação BC. O aumento do teor de Kolliphor® EL, concomitantemente à diminuição dos teores de crospovidona (interação AB) ou de CMC (interação AC), resultou em maior dispersão do tamanho de partícula (DTP). Não foram observadas interações para a matriz com PEG 400, sendo que a DTP aumentou com acréscimo do teor do PEG 400 e diminuição dos teores de crospovidona e de CMC. Os valores de densidades aparente (ρ_a) e de compactação (ρ_c) diminuíram com o aumento do teor de crospovidona, e com o aumento do teor de Kolliphor® EL concomitantemente à redução da concentração de CMC (interação AC). O mesmo comportamento foi observado para a densidade real (ρ_r), mas sem a presença de interação AC. Na matriz com PEG 400, as densidades ρ_a , ρ_c e ρ_r não foram influenciadas por nenhum dos fatores. As respostas índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH), índice de esfericidade (IE) e friabilidade (FR) não foram influenciadas por nenhum dos fatores estudados, nas duas matrizes de SNV. Houve aumento do

ângulo de repouso (AoR) com o acréscimo do teor de ambos os SNV, sem, entretanto, comprometer o fluxo das formulações. Na segunda etapa do estudo, foi construída uma matriz experimental do tipo MSR, avaliando o teor de SNV (Kolliphor® EL; 0 a 40 %), teor do material de revestimento (crospovidona; 10 a 40 %) e teor de fármaco (felodipino; 5 a 20 %). Nenhuma interação foi observada para as respostas analisadas. Houve aumento do rendimento total (RT) e da fração útil (RU) com a elevação no teor de Kolliphor® EL e de fármaco, sendo que o teor de crospovidona não teve influência significativa. O TP aumentou com o acréscimo de Kolliphor® EL, não sendo influenciado pelos demais fatores. As respostas (pa) e (pc) aumentaram com o aumento do teor de fármaco e diminuíram com o aumento do teor de crospovidona, mas não foram influenciadas pelo teor de Kolliphor EL. Houve aumento do IC com diminuição nos teores de Kolliphor® EL e de fármaco. Por sua vez, o RH e o IE não foram influenciados por nenhum fator estudado. Observou-se aumento do AoR com o acréscimo de Kolliphor® EL, contudo, mantendo valores dentro do preconizado para boas propriedades de fluxo. O perfil de dissolução para os *pellets* liquissólidos foi 3 vezes superior quando comparado aos *pellets* convencionais. Foi observado aumento da Q% nos tempos de 20, 40 e 60 min com o aumento do teor de Kolliphor® EL e diminuição do teor de fármaco. Nos tempos de 90 e 120 min apenas o aumento no teor de Kolliphor® EL influenciou positivamente. Maiores proporções de SNV em relação ao fármaco (1:8) promoveram maior solubilidade da medicação líquida (ML) no meio de dissolução. Houve correlação entre a performance de dissolução e a solubilidade da ML no meio de dissolução. A avaliação da influência dos fatores de formulação utilizando planejamentos experimentais permitiu uma melhor compreensão dos *pellets* liquissólidos e a produção de formulações com elevado teor de SNV, sendo uma alternativa tecnológica importante na veiculação de fármacos de baixa solubilidade.

Palavras-chave: *Pellets* liquissólidos, Kolliphor® EL, crospovidona, celulose microcristalina, felodipino, extrusão-esferonização, planejamentos experimentais

ABSTRACT

Title: Study of the factors that influence the technological and biofarmacotechnical properties of liquisolid pellets of felodipine obtained by extrusion-spheronization technology

Liquisolid pellets technology obtained by extrusion-spheronization has shown to be promising to improve the dissolution profile of low solubility aqueous drugs (BCS II and IV). However, the influence of formulation variables on the technological properties of these systems still needs to be explored. In this work, experimental design of the mixture experimental design and response surface methodology (RSM) was used. First, preliminary studies were performed, without the presence of drug, using two experimental matrices of mixture experimental design. The type and content of non-volatile solvent (NVS) were evaluated (A-Kolliphor®, 0 to 40% or A-PEG 400, 0 to 31.1%), coating material (B-crospovidone, 0 to 50%) and microcrystalline cellulose carrier material (C-MCC; 27 to 100%) The surface was more rough for liquisolid pellets, especially with the increase of crospovidone content, without however impairing sphericity. The required amount of granulation liquid (GL) decreased with the increase in the two NVSs content, but increased with increasing crospovidone and MCC contents. The increase in the content of all the factors influenced the increase of the moisture content (MT) of the pellets. There was an increase in particle size (PS) with increasing Kolliphor® EL content, but a reduction in PS with the increase of crospovidone content, linked to a decrease in CMC content (BC interaction). The same PS behavior occurred for the PEG 400 matrix, but without the presence of BC interaction. Increased content of Kolliphor® EL, concomitantly with the decrease of crospovidone content (AB interaction) or CMC (AC interaction), resulted in higher particle size dispersion (PSD). No interactions were observed for the matrix with PEG 400, while PSD increased with increase of PEG 400 content and decrease of crospovidone and CMC contents. The values of bulk density (ρ_b) and tapped density (ρ_t) decreased with increasing crospovidone content, and with increased Kolliphor® EL content concomitantly with the reduction of CMC concentration (AC interaction). The same behavior was observed for the true density (ρ_r), but without the presence of AC interaction. In the matrix with PEG 400, the densities ρ_b , ρ_t and ρ_r were not influenced by any of the factors. Carr index (CI), Hausner ratio (HR), aspect ratio (AR) and friability (FR) were not influenced by any of the factors studied in the two NVS matrices. There was an increase in the angle of repose (AoR) with

the addition of both NVS contents, without, however, compromising the formulations flowability. In the second stage of the study, an experimental RSM-type matrix was constructed, evaluating the content of NVS (Kolliphor® EL, 0-40%), coating material content (crospovidone, 10-40%) and drug content (felodipine, 5 to 20%). No interaction was observed for the responses analyzed. There was an increase in the total yield (TY) and the useful fraction (UF) with the increase in Kolliphor® EL and drug content, and the crospovidone content had no significant influence. PS increased with the addition of Kolliphor® EL, not being influenced by the other factors. The responses (pb) and (pt) increased with increasing drug content and decreased with increase in crospovidone content, but were not influenced by Kolliphor® EL content. There was an increase in CI with decrease in Kolliphor® EL and drug levels. In turn, HR and AR were not influenced by any factor studied. An increase in AoR was observed with the addition of Kolliphor® EL, however, maintaining values within the recommended for good flow properties. The dissolution profile for liquisolid pellets was 3 times higher when compared to conventional pellets. An increase of Q% at 20, 40 and 60 min times was observed with increase in Kolliphor® EL content and decrease in drug content. At 90 and 120 min times, only the increase in Kolliphor® EL content presented a positive influence. Higher NVS to drug ratios (1:8) promoted greater solubility of the liquid medication (LM) in the dissolution medium. There was a correlation between the dissolution performance and the solubility of LM in the dissolution medium. The evaluation of the influence of the formulation factors using experimental designs allowed a better understanding of the liquisolid pellets and the production of formulations with high NVS content, being an important technological alternative in the delivery of low solubility drugs.

Keywords: Liquisolid pellets, Kolliphor® EL, PEG 400, crospovidone, microcrystalline cellulose, felodipine, extrusion-spheronization, design of experiments

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do processo de liberação e absorção de fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida oral (FFSO).....	37
Figura 2. Classificação do SCB definido por Amidon e colaboradores (1965).....	38
Figura 3. Esquematização do processo de obtenção dos sistemas liquissólidos.....	41
Figura 4. Placas de esferonização: a) ranhuras perpendiculares e b) ranhuras radiais.....	45
Figura 5. Mecanismo de formação dos <i>pellets</i> segundo Rowe (1), Baert (2) e Liew (3) durante o processo de esferonização.	46
Figura 6. Mecanismo de transferência de massa de <i>pellets</i> : (a) <i>pellets</i> apenas com CMC 101; (b a f) <i>pellets</i> com corantes após 10, 30, 60, 120 e 240 s de esferonização e com 151 % de água.....	46
Figura 7. Representação da estrutura química do Kolliphor® EL.	48
Figura 8. Representação da estrutura química do monômero do PEG.	50
Figura 9. Representação da estrutura química da unidade formadora de CMC.....	52
Figura 10. Representação da estrutura química da crospovidona.	54
Figura 11. Crospovidona tipo B, aspecto de polímero em pipoca.	55
Figura 12. Representação da estrutura química do felodipino. .	56
Figura 13. Representação gráfica para a metodologia de superfície de resposta, modelo de primeira ordem, sem interação. Gráfico 3D.....	64
Figura 14. Representação gráfica para a metodologia de superfície de resposta, modelo de primeira ordem com interação. Gráfico 3D.	65
Figura 15. Esquematização do método de produção dos <i>pellets</i> liquissólidos.....	76
Figura 16. Aparato para determinação do ângulo de repouso estático (AoR).	80
Figura 17. Ilustração para determinação do índice de esfericidade dos <i>pellets</i>	81
Figura 18. Cromatograma obtido por CLAE para a quantificação do FELO.....	87
Figura 19. Curva analítica obtida para o método de quantificação do FELO por CLAE, para o ensaio de dissolução.....	88

Figura 20. Curva analítica obtida para o método de quantificação do FELO por CLAE, para o ensaio de solubilidade da medicação líquida.	89
Figura 21. Cromatogramas obtidos para soluções de Kolliphor® EL (a), PEG 400 (b), CMC (c) e crospovidona (d), utilizando o método para quantificação do FELO.	90
Figura 22. Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura para <i>pellets</i> convencionais (primeira linha; CC_0), <i>pellets</i> liquissólidos com Kolliphor® EL (segunda linha; $K_{31.1}C_{41.9}$) e <i>pellets</i> liquissólidos com PEG 400 (terceira linha; $P_{31.1}C_{41.9}$), nos aumentos de 33, 250 e 2000x (colunas um, dois e três, respectivamente).	93
Figura 23. Influência dos três fatores sobre a resposta líquido de granulação (LG) para formulações da matriz experimental com Kolliphor® EL (a) e PEG 400 (b).	97
Figura 24. Influência dos três fatores sobre a resposta teor de umidade para formulações da matriz com Kolliphor® EL (a), e com PEG 400 (b).	99
Figura 25. Influência dos três fatores sobre a resposta tamanho de partícula (TP) para formulações da matriz experimental com Kolliphor® EL (a) e PEG 400 (b).	101
Figura 26. Influência dos fatores sobre a resposta dispersão do tamanho de partícula (DTP) para formulações da matriz experimental com Kolliphor® EL (a) e PEG 400 (b). Para melhor visualização da interação na figura a, é também apresentado o gráfico em 3D.	103
Figura 27. Influência dos três fatores sobre as respostas densidade aparente (a) e densidade de compactação (b) para formulações da matriz com Kolliphor® EL.	107
Figura 28. Influência dos três fatores sobre a resposta densidade real para formulações da matriz com Kolliphor® EL.	108
Figura 29. Influência dos três fatores sobre a resposta ângulo de repouso para formulações da matriz com Kolliphor® EL (a) e com PEG 400 (b).	111
Figura 30. Formulações de <i>pellets</i> convencionais ($F_{10}K_0C_{40}$ (a); $F_{20}C_0C_{30}$ (b) e $F_{20}K_0C_{40}$ (c)) e Kolliphor® EL ($F_5K_{30}C_{30}$ (d); $F_5K_{40}C_{10}$ (e) e $F_{20}K_{40}C_{30}$ (f)). Aumento de quatro vezes.	115
Figura 31. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre as respostas rendimento total (a) e rendimento da fração útil (b).	119
Figura 32. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre a resposta tamanho de partícula.	120

Figura 33. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre as respostas densidades aparente e de compactação.	121
Figura 34. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre a resposta índice de Carr.	123
Figura 35. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre a resposta ângulo de repouso.	124
Figura 36. Perfis de dissolução dos <i>pellets</i> da matriz experimental e do fármaco puro (FP) em meio HCl 0,1 N 1 % lauril sulfato de sódio (LSS). Expresso como a média ± desvio padrão (n = 3).	127
Figura 37. Influência dos fatores teor de Kolliphor® EL e teor de fármaco sobre a resposta percentual de fármaco liberado Q% nos tempos de 20 (a), 40 (b) e 60 (c) minutos.	130
Figura 38. Ensaio preliminar de solubilidade do fármaco puro (FP) e da medicação líquida (ML) dos <i>pellets</i> liquissólidos em água e no meio de dissolução para determinação da quantidade em excesso de fármaco a ser utilizada no ensaio.	134
Figura 39. Relação entre a proporção felodipino:Kolliphor® EL (m/m) e a solubilidade no meio de dissolução nos tempos de 60 (a) e 720 (b) minutos.	135
Figura 40. Relação entre a solubilidade da ML e o percentual de fármaco liberado nos <i>pellets</i> (Q%) em 60 min, para as mesmas proporções de FELO:SNV.	136

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exemplo de estratégias para aumentar a solubilidade aquosa de fármacos administrados por via oral.....	39
Tabela 2. Propriedades físico-químicas do Kolliphor® EL.....	49
Tabela 3. Utilização do Kolliphor® EL como SNV em sistemas liquissólidos.....	50
Tabela 4. Utilização do PEG 400 como SNV em sistemas liquissólidos.....	51
Tabela 5. Propriedades físico-químicas da crospovidona.....	54
Tabela 6. Propriedades físico-químicas do felodipino.....	57
Tabela 7. Utilização do felodipino como fármaco modelo em estudos.....	59
Tabela 8. Representações gráficas da mistura entre 2 componentes (A), mistura entre 3 componentes (B) e mistura entre 4 componentes (C).	62
Tabela 9. Domínio experimental e variáveis estudadas no planejamento de mistura para <i>pellets</i> liquissólidos com Kolliphor®EL e PEG 400 (sem adição de fármaco).	72
Tabela 10. Variáveis estudadas e domínio experimental aplicado ao delineamento de superfície de resposta para <i>pellets</i> liquissólidos com adição de FELO.....	73
Tabela 11. Repostas obtidas para as formulações das matrizes com Kolliphor® EL e PEG 400: quantidade de líquido de granulação requerida (LG), teor de umidade (TU), tamanho de partícula (TP), dispersão do tamanho de partícula (DTP), densidade aparente (ρ_a), densidade de compactação (ρ_c) e densidade real (ρ_r), índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH), ângulo de repouso (AoR), índice de esfericidade (IE) e friabilidade (FR).	94
Tabela 12. Análise de variância da matriz com Kolliphor® EL para as repostas líquido de granulação, teor de umidade, tamanho de partícula, e dispersão do tamanho de partícula para o delineamento de mistura.....	104
Tabela 13. Análise de variância da matriz com PEG 400 para as repostas líquido de granulação, teor de umidade, tamanho de partícula, dispersão do tamanho de partícula e ângulo de repouso para o delineamento de mistura.....	105
Tabela 14. Valores de referência para indicadores de fluxo: índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH) e ângulo de repouso estático (AoR).	109

Tabela 15. Análise de variância da matriz com Kolliphor® EL para as respostas densidade aparente, densidade de compactação densidade real e ângulo de repouso para o delineamento de mistura.....	112
Tabela 16. Respostas obtidas a partir do delineamento experimental de MSR: rendimento total (RT), rendimento da fração útil (RU), tamanho de partícula (TP), índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH) ângulo de repouso (AoR) e índice de esfericidade (IE).	117
Tabela 17. Análise de variância para as respostas rendimento total, rendimento da fração útil, tamanho de partícula e densidade aparente para o delineamento de MSR.....	122
Tabela 18. Análise de variância para as respostas densidade de compactação, índice de Carr e ângulo de repouso para o delineamento de MSR.....	125
Tabela 19. Teor de fármaco para as formulações de pellets contendo felodipino.	126
Tabela 20. Percentuais de felodipino dissolvido (Q%) nos tempos 20, 40, 60, 90 e 120 min, a partir das formulações de <i>pellets</i>	128
Tabela 21. Análise de variância para as respostas porcentagem de fármaco liberado Q% (20, 40, 60, 90 e 120 min) para o delineamento experimental de MSR.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AoR	Ângulo de repouso estático
ASE	Área superficial específica
CAPES	Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CMC	Celulose microcristalina
DEINFAR	Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica
DOE	Design of Experiments
DTP	Dispersão do Tamanho de Partícula
EROS	Espécie reativa de oxigênio
FDA	Food and Drug Administration
FELO	Felodipino
FF	Forma Farmacêutica
FFSO	Forma farmacêutica sólida oral
FM	Fração molecular
FR	Friabilidade
IC	Índice de Carr
IE	Índice de Esfericidade
LD	Limite de detecção
Lf	Fator de carga líquida
LG	Líquido de granulação
LOF	Lack of Fit
LQ	Limite de quantificação
LSS	Lauril sulfato de sódio
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
ML	Medicação líquida
MSR	Metodologia de Superfície de Resposta
PEG	Poli(etil)enoglicol
Q %	Porcentagem de fármaco liberado
Q	Material carreador
q	Material de revestimento
R	Razão excipiente
RH	Razão de Hausner
RT	Rendimento total
RU	Rendimento da fração útil
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SNV Solvente não volátil
TP Tamanho de partícula
TU Teor de umidade
W Massa da medicação líquida,
 ρ_a Densidade aparente
 ρ_c Densidade de compactação
 ρ_r Densidade real

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	29
1.1	OBJETIVOS.....	33
1.1.1	Objetivo geral.....	33
1.1.2	Objetivos Específicos.....	33
2	REVISÃO DE LITERATURA	37
2.1	Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís (FFSO)	37
2.2	Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e solubilidade aquosa de fármacos.....	38
2.3	Tecnologia liquissólida como sistema de liberação e melhora da solubilidade aquosa de fármacos	40
2.3.1	Sistemas liquissólidos clássicos	40
2.3.2	Tecnologia liquissólida aplicada a <i>pellets</i>	42
2.4	Sistemas multiparticulados	43
2.4.1	Mecanismo de formação dos <i>pellets</i> : extrusão-esferonização	44
2.4.2	Aspectos reológicos dos <i>pellets</i>	47
2.5	Excipientes da formulação de sistemas liquissólidos.....	48
2.5.1	Kolliphor® EL (Macroglicerol Ricinoleato).....	48
2.5.2	PEG 400 (polietilenoglicóis).....	50
2.5.3	Celulose microcristalina (CMC)	52
2.5.4	Crospovidona (polivinilpirrolidona)	54
2.5.5	Felodipino (FELO).....	56
2.6	Aplicação de Planejamentos Experimentais	59
2.6.1	Planejamento de Mistura.....	61
2.6.2	Planejamento de Metodologia de Superfície de Resposta (MSR)	63
2.6.3	<i>Softwares</i> e interpretações estatísticas dos planejamentos experimentais	65

3	METODOLOGIA.....	69
3.1	Materiais.....	69
3.2	Avaliação cromatográfica.....	69
3.3	Desenvolvimento da metodologia analítica.....	69
3.4	Validação da metodologia analítica.....	70
3.4.1	Linearidade.....	70
3.4.2	Limites de detecção e de quantificação.....	70
3.4.3	Seletividade.....	71
3.5	Delineamentos experimentais.....	71
3.5.1	Delineamento de mistura.....	71
3.5.2	Delineamento de superfície de resposta (MSR).....	73
3.6	Preparação dos <i>pellets</i>.....	74
3.6.1	Preparação dos <i>pellets</i> sem FELO.....	74
3.6.2	Preparação dos <i>pellets</i> com FELO.....	75
3.7	Caracterização dos <i>pellets</i>.....	76
3.7.1	Determinação do rendimento do processo.....	76
3.7.2	Análise morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	77
3.7.3	Microscopia ótica.....	77
3.7.4	Avaliação da quantidade de líquido de granulação.....	77
3.7.5	Determinação do teor de umidade.....	77
3.7.6	Determinação do tamanho de partícula e distribuição granulométrica.....	78
3.7.7	Determinação das densidades aparente e compactação.....	78
3.7.8	Determinação da densidade real.....	79
3.7.9	Determinação do índice de Carr e razão de Hausner.....	79
3.7.10	Determinação do ângulo de repouso estático.....	80
3.7.11	Determinação do índice de esfericidade.....	81
3.7.12	Teste de friabilidade.....	81
3.7.13	Doseamento.....	82

3.7.14	Perfil de dissolução	82
3.8	Estudo da solubilidade do fármaco puro e da medicação líquida no meio de dissolução	82
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	87
4.1	Validação da metodologia analítica	87
4.1.1	Linearidade.....	87
4.1.2	Limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ)	89
4.1.3	Seletividade.....	90
4.2	Caracterização dos <i>pellets</i> sem felodipino (FELO)	92
4.2.1	Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV) 92	
4.2.2	Delineamento experimental de mistura.....	93
4.2.2.1	Quantidade de líquido de granulação requerida (LG).....	96
4.2.2.2	Teor de umidade.....	98
4.2.2.3	Análise granulométrica	100
4.2.2.4	Densidades aparente, de compactação e real.....	106
4.2.2.5	Índice de Carr e razão de Hausner	109
4.2.2.6	Ângulo de repouso	109
4.2.3	Índice de esfericidade.....	113
4.2.4	Friabilidade	113
4.3	Caracterização dos <i>pellets</i> com felodipino (FELO)	114
4.3.1	Análise morfológica.....	115
4.3.2	Metodologia de Superfície de Resposta (MSR).....	116
4.3.2.1	Rendimento do processo	118
4.3.2.2	Tamanho de partícula.....	119
4.3.2.3	Densidade aparente e densidade de compactação	120
4.3.2.4	Índice de Carr e razão de Hausner	123
4.3.2.5	Ângulo de repouso e índice de esfericidade (IE)	124
4.3.2.6	Ensaio de dissolução in vitro – percentual de fármaco liberado (Q%)	126

4.3.3	Solubilidade do fármaco puro (FP) e da medicação líquida (ML) no meio de dissolução	133
5	CONCLUSÃO.....	141
6	PERSPECTIVA	144
	REFERÊNCIAS.....	145
	APÊNDICE.....	161

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A solubilidade aquosa dos fármacos tem sido um desafio para o desenvolvimento de novas formulações, visto que a maioria dos protótipos desenvolvidos são compostos pertencentes às classes II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) e IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (DI et al., 2012, LIPINSK et al., 2000). Estima-se um maior investimento e crescimento de novos fármacos até 2020, entretanto cerca de 70 % não resultam em um produto final no mercado devido à falta de eficácia e à baixa solubilidade aquosa (ZHOU et al., 2017).

Dentre as inúmeras formas farmacêuticas (FF) para o desenvolvimento de novos medicamentos, as mais utilizadas são as FF de uso oral (FFSO), visto garantir melhor uniformidade de dose, estabilidade do fármaco, bem como melhor adesão ao tratamento pelo paciente (ANSELMO e MITRAGOTRI, 2014; DE CASTRO et al., 2006).

Um dos fatores que mais afeta a preparação das FFSO são as propriedades físico-químicas do fármaco, uma vez que a sua biodisponibilidade dependerá da capacidade de ser liberado da FF e da sua taxa de dissolução nos fluidos biológicos, para que possa ser absorvido e exercer seu efeito terapêutico (CRISTOFOLETTI et al., 2013; KAWABATA et al., 2011).

Nesse contexto, torna-se importante o desenvolvimento de novas tecnologias, com o intuito de contornar as limitações de biodisponibilidades resultante da baixa solubilidade oral desses fármacos (KAWABATA et al., 2011; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; VANDANA et al., 2014). Dentre as tecnologias disponíveis, os sistemas liquissólidos têm sido alvo da pesquisa e desenvolvimento por promover aumento da solubilidade de fármacos (SCB II e IV) mediante a dispersão do fármaco em um solvente não volátil (SNV) (SPIREAS, 2002; SPIREAS e BOLTON, 1998, 1999, 2000; SPIREAS e SADU, 1998; SPIREAS et al., 1998).

O conceito de sistema líquissólido foi inicialmente aplicado para cápsulas e comprimidos (compactos liquissólidos) por Spireas, e consiste na dispersão do fármaco em um SNV (por exemplo, polietilenoglicóis e polissorbatos), sendo essa associação denominada medicação líquida (ML). Posteriormente, ocorre a incorporação da ML em um excipiente sólido denominado carreador, com alta porosidade e capacidade de absorção de líquidos (por exemplo, celulose microcristalina - CMC), originando uma massa úmida. Em seguida, é adicionado um material de revestimento de baixa granulometria (por exemplo, dióxido de silício

coloidal), o qual irá se depositar sobre as partículas, adsorvendo todo o líquido presente e dando um aspecto seco à formulação (PEZZINI et al., 2016; AZHARSHEKOUFEH et al., 2015; SPIREAS, 2002; SPIREAS e BOLTON, 1998, 1999, 2000; SPIREAS e SADU, 1998; SPIREAS et al., 1998).

Uma limitação tecnológica enfrentada pelos compactos liquissólidos é a dificuldade da incorporação de altos teores de fármaco e de líquidos (SNV) sem que haja problemas de fluxo, compressibilidade e peso do produto final, o que dificulta a obtenção de formas farmacêuticas finais com altas dosagens (LU et al., 2017).

A incorporação de líquidos nesse sistema está diretamente relacionada às propriedades físico-químicas do fármaco, material carreador e de revestimento. Ademais, outro fator que pode impactar diretamente na absorção de líquido é a área superficial específica (ASE) dos excipientes. Uma elevada ASE (tal como a CMC) os torna capazes de absorver todo o líquido presente na formulação, mesmo em baixa concentração, diminuindo o peso do produto final (LU et al., 2017; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

A alta solubilidade do fármaco no SNV também impacta no processo de produção dos sistemas liquissólidos, sendo que, quanto maior for a fração molecular (FM) do fármaco solubilizada no SNV, menor será a quantidade de material carreador e de revestimento, levando à redução de peso do produto final e melhorando a taxa de dissolução do fármaco (SULIMAN; ANDERSON; ELKORDY, 2014)

Os SNV empregados nos sistemas liquissólidos são solventes orgânicos de elevado ponto de ebulição, inerte, miscível em água e com boas propriedades físico-químicas, escolhido mediante a solubilidade do fármaco. O SNV deve proporcionar adequada molhabilidade do fármaco para que haja rápida desintegração e melhora na liberação do fármaco (BARANAUSKAITE et al., 2018; ELKORDY; TAN; ESSA, 2013). Dentre os SNV mais utilizados em sistemas liquissólidos encontram-se os PEG (polietilenoglicóis), que são higroscópicos de acordo com o seu peso molecular, apresentando baixa toxicidade via oral (BARANAUSKAITE et al., 2018). Outro SNV utilizado é o Kolliphor® EL (macroglicérol riconoleato), anteriormente denominado de Cremophor® EL. É um surfactante hidrofílico, líquido de coloração amarelada, sendo muito utilizado para solubilizar fármacos hidrofóbicos, anestésicos e sedativos (GELDERBLOM et al., 2001).

Com o intuito de melhorar as limitações dos sistemas liquissólidos compactos, tais como as propriedades de fluxo e compressão,

recentemente, nosso grupo de pesquisa iniciou estudos para aplicar essa tecnologia aos sistemas multiparticulados do tipo *pellets* obtidos por extrusão-esferonização (PEZZINI et al., 2016).

Os *pellets* são definidos como núcleos esféricos de alta coesão (em geral entre 500 a 2000 μm) (ABDUL et al., 2010; GHEBRE-SELLASSIE et al., 2003; GHEBRE-SELLASSIE, 1989), sendo uma das técnicas de produção a extrusão-esferonização. O excipiente mais utilizado na preparação dos *pellets* é a CMC. Após adição do líquido de granulação, a massa úmida é extrusada sob forte compactação, formando um produto denso (extrusados). Posteriormente, esse produto é esferonizado em equipamento de alta rotação, transformando-se em partículas esféricas.

Os sistemas pelletizados apresentam inúmeras vantagens biofarmacotécnicas frente a outras FFSO, como melhor distribuição do fármaco ao longo do trato gastrointestinal (TGI), menor irritabilidade da mucosa local, facilidade quanto ao ajuste de dose, possibilidade de controle da liberação do fármaco e maior área superficial em comparação aos compactos, proporcionando melhor biodisponibilidade do fármaco (PEZZINI et al., 2016; ABDUL et al., 2010; PEZZINI et al., 2007; BECHGAARD, 1982; BECHGAARD; NIELSEN, 1978).

Ao contrário do compacto liquissólido clássico, quando o sistema liquissólido é veiculado a *pellets*, as propriedades de fluxo e compressão passam a não ser problema, uma vez que essas partículas apresentam fluxo livre. Desse modo, outros parâmetros não empregados na teoria clássica podem influenciar significativamente na viabilidade de produção dos *pellets* liquissólidos, tais como aspecto de superfície, morfologia e distribuição granulométrica das partículas.

Devido às inúmeras variáveis envolvidas no estudo dos sistemas liquissólidos aplicados a *pellets*, torna-se muito útil a utilização de ferramentas estatísticas como planejamentos experimentais (DOE, do inglês *Design of Experiments*). Essas ferramentas possibilitam planejar o desenvolvimento de formulações de forma mais racional, com menor número de experimentos, obtendo-se a formulação pretendida de forma mais robusta (ANTONY; ANTONY, 2003). Dentre a gama de planejamentos, destacam-se o de mistura e a metodologia de superfície de resposta (MSR). Seu comportamento é avaliado através das variáveis de saída (ou dependentes), denominadas “respostas”. As variáveis de entrada (ou independentes) são denominadas “fatores” ou simplesmente “variáveis”. Planejamentos de mistura são indicados quando se pretende avaliar a composição de uma formulação, cujos fatores são combinados de forma axial e a soma das proporções é sempre 100 %. Seu comportamento é avaliado por meio das “respostas” em um triângulo

(JIÃO et al., 2018; SCHEFFÉ, 1958). Por sua vez, o planejamento de MSR adiciona vários pontos intermediários ao domínio experimental, a fim de melhor se aproximar da análise real. Neste, o modelo mais empregado é o de baixa ordem, resultando em gráficos de superfície de resposta (LUJAN-MORENO et al., 2018, MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2009).

Esse estudo teve por finalidade investigar as possíveis influências dos fatores de formulação sobre as propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas de *pellets* liquissólidos, utilizando os planejamentos experimentais de mistura e MSR.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Desenvolver e caracterizar *pellets* liquissólidos obtidos pela tecnologia de extrusão-esferonização e avaliar os fatores que influenciam as propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Realizar ensaios preliminares de formulação, permitindo delinear as variáveis de formulação mais influentes sobre as propriedades tecnológicas de *pellets* liquissólidos, sem adição de fármaco;
- Determinar a magnitude da influência das variáveis escolhidas no ensaio preliminar: teor de SNV (Kolliphor® EL e/ou PEG 400), teor de crospovidona e teor de CMC, utilizando planejamento experimental de mistura;
- Delinear o campo experimental para as variáveis a serem estudadas na segunda etapa, com adição de fármaco, a partir dos resultados obtidos na primeira etapa;
- Determinar a magnitude da influência dos fatores: teor de Kolliphor® EL, teor de crospovidona e teor de felodipino sobre as propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas de *pellets* liquissólidos, utilizando metodologia de superfície de resposta (MSR);
- Realizar ensaios de dissolução das formulações obtidas na segunda etapa;
- Preparar medicações líquidas nas mesmas proporções de felodipino:SNV dos *pellets* liquissólidos e avaliar a solubilidade do fármaco no meio de dissolução;
- Avaliar a performance de dissolução dos *pellets* liquissólidos de felodipino e correlacionar com os resultados de solubilidade do fármaco no meio de dissolução;

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís (FFSO)

No desenvolvimento de medicamentos, a veiculação de fármacos em FFSO ainda tem sido crescente, sendo que em 2014, dos 41 novos medicamentos aprovados pelo FDA 19, 46 % eram cápsulas ou comprimidos (SANTOS et al., 2015). Por ser uma rota menos invasiva e de fácil administração, a utilização da via oral para a administração de fármacos confere maior aceitação de tratamento pelo paciente (ANSELMO E MITRAGOTRI, 2014, SHAH; JOSHI; SAWANT, 2014). Além disso, possibilita uma maior uniformidade de dose, mascaramento de sabores desagradáveis, estabilidade e proteção ao fármaco, bem como processos de produção bem consolidados (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2000).

Um dos principais fatores envolvidos em preparações de FFSO são as propriedades físico-químicas do fármaco, uma vez que a sua biodisponibilidade dependerá da capacidade de ser liberado da FF e da taxa de dissolução nos fluidos gastrointestinais (Figura 1) (BAJAJ et al., 2011; KAWABATA et al., 2011).

Figura 1. Ilustração do processo de liberação e absorção de fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida oral (FFSO).



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

A baixa biodisponibilidade acarreta ineficiência do tratamento, bem como pode levar ao aumento de dose, resultando em efeitos indesejados e a não adesão pelo paciente (JUNYAPRASERT e MORAKUL, 2015).

2.2 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e solubilidade aquosa de fármacos

Estima-se que o desenvolvimento de novos fármacos deverá crescer de US\$ 1040,1 bilhões em 2015 para US\$ 1504,7 bilhões até 2020 (45 %). Todavia, nem todos os candidatos a fármaco são disponíveis no mercado, devido à falta de eficácia (30 % de falhas) e por baixa biodisponibilidade devido à baixa solubilidade aquosa (40 % de falhas) (ZHOU et al., 2017). Um dos problemas enfrentados pela baixa solubilidade aquosa de fármacos é a baixa dissolução, a qual se torna uma etapa limitante por acarretar uma menor absorção, resultando em baixa eficácia do tratamento (DRLICA, et al, 2008).

Tendo em vista a relevância da solubilidade dos fármacos para o desenvolvimento de FF e a preocupação quanto à biodisponibilidade, Amidon e colaboradores (1965) propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Esse sistema foi estabelecido para classificar os fármacos quando administrados oralmente, sob o aspecto de extensão da absorção, sendo dois principais fatores considerados: solubilidade e permeabilidade através das membranas biológicas (AMIDON et al., 1965). Para tal, os fármacos foram classificados em quatro classes, conforme a figura 2.

Figura 2. Classificação do SCB definido por Amidon e colaboradores (1965).



Fonte: SMETANOVÁ, 2011.

Um fármaco é classificado como altamente solúvel quando a sua maior dosagem é solúvel em um volume de 250 mL de água, em uma faixa de pH de 1,2 a 6,8 (BRASIL, 2011).

A utilização do SCB tem sido o pilar para o desenvolvimento de novas FFSO (TSUME et al., 2014), principalmente pela questão da limitação da biodisponibilidade referente à baixa solubilidade aquosa dos fármacos, o que tem sido um desafio para o desenvolvimento de novas formulações (ZHOU et al., 2017). A baixa solubilidade do fármaco tem apresentado grande interesse na pesquisa, principalmente porque a maioria dos novos protótipos desenvolvidos pertencente às classes II ou IV do SCB (WILLIAMS et al., 2013; KAWABATA et al., 2011).

Diversas abordagens têm sido estudadas ao longo dos anos para superar essas limitações e promover maior solubilidade dos fármacos. Alguns exemplos podem ser observados na tabela 1.

Tabela 1. Exemplo de estratégias para aumentar a solubilidade aquosa de fármacos administrados por via oral.

Fármaco	Tecnologia empregada	Estratégia realizada	Referência
Felodipino	Dispersões sólidas	Molhagem com solventes	(Kaushik e Pathak, 2012)
Sulfatiazol	Soluções sólidas	Redução do tamanho de partícula	(Goldberg et al., 1965)
Felodipino	Nanopartículas	Redução do tamanho de partícula	(Shah, Joshi e Sawant, 2014)
Telmisartana	Cocristais	Amorfização do fármaco	(Chadha et al., 2013)
Prednisolona	Sistemas liquissólidos (Cápsulas / Comprimidos)	Dispersão do fármaco no SNV, aumento da molhabilidade	(Spireas; Sadu, 1998)

Felodipino	Sistemas liquissólidos (<i>Pellets</i>)	Dispersão do fármaco no SNV, aumento da molhabilidade	(Pezzini et al., 2016)
------------	---	---	---------------------------

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

2.3 Tecnologia liquissólida como sistema de liberação e melhora da solubilidade aquosa de fármacos

2.3.1 Sistemas liquissólidos clássicos

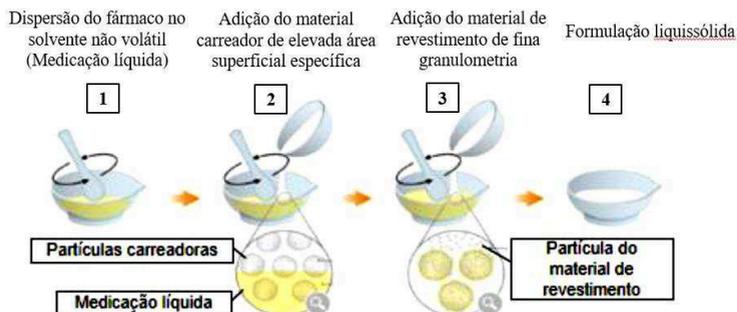
O sistema liquissólido foi primeiramente descrito em 1993 por Spireas (KULKARNI et al., 2010) em sua tese de doutorado, sendo empregada em forma FFSO como cápsulas e comprimidos, designados em seu estudo por “compactos liquissólidos”. Essa tecnologia foi aplicada como uma alternativa para contornar as limitações referentes à baixa solubilidade aquosa oral dos fármacos, pertencentes às classes II e IV do SCB, a fim de melhorar a sua dissolução e aumentar a biodisponibilidade (AZHARSHEKOUFEH et al., 2015). Os primeiros estudos que demonstraram a eficiência do sistema liquissólido foram publicados na década de 90, utilizando como fármaco modelo a prednisolona (SPIREAS; SADU, 1998) e a hidrocortisona (SPIREAS; SADU; GROVER, 1998). Os sistemas liquissólidos apresentam vantagens interessantes sob aspecto da pesquisa e desenvolvimento, bem como sob ponto de vista industrial, por empregar excipientes de custo relativamente baixo, e por seu processo de obtenção ser de fácil execução, com equipamentos habitualmente inseridos e bem consolidados no preparo de FFSO na indústria farmacêutica (LU et al., 2017; ELKORDY; TAN; ESSA, 2013).

O processo de obtenção dos sistemas liquissólidos foi patenteado por Spireas e Bolton em 1998, no qual propuseram um modelo matemático que permite o cálculo de proporções corretas entre os excipientes utilizados, a fim de garantir adequadas propriedades de fluxo e compressão (SPIREAS; BOLTON, 1998).

Os sistemas liquissólidos consistem na dispersão de um fármaco em um SNV (por exemplo, polietilenoglicóis e polissorbatos) miscível em água, sendo essa associação denominada medicação líquida (ML). Posteriormente, ocorre a incorporação da ML em excipientes sólidos, denominados material carreador, com alta porosidade e capacidade de

absorção de líquidos (como a CMC) originando uma massa úmida. Em seguida, adiciona-se um material de revestimento, de baixa granulometria (por exemplo, dióxido de silício coloidal), que irá se depositar sobre as partículas do carreador e adsorver o líquido presente, conferindo um aspecto seco à formulação (Figura 3) (AZHARSHEKOUFEH et al., 2015; SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999; SPIREAS; BOLTON, 1998).

Figura 3. Esquematisação do processo de obtenção dos sistemas liquissólidos.



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

A quantidade de cada um dos excipientes empregados na obtenção dos sistemas liquissólidos clássicos é calculada de acordo com o modelo matemático elucidado por Spireas e Bolton (1998). O cálculo da quantidade necessária do material carreador (Q) e do material de revestimento (q), é fundamentado na capacidade de absorção da medicação líquida pela mistura de pós, de forma a não comprometer as propriedades tecnológicas de fluxo e compressão, importantes para a obtenção de cápsulas e comprimidos.

Considerando esse modelo, existem três fatores que são de relevância para o cálculo: o fator de carga líquida (Lf), a razão excipiente (R) e a massa da medicação líquida (W). Assim, o modelo matemático para os compactos liquissólidos pode ser definido conforme as equações 1 e 2.

$$Lf = \frac{W}{q}$$

(1)

$$q = \frac{Q}{R} \quad (2)$$

Após a obtenção do sistema liquissólido, este é veiculado em cápsulas ou submetido ao processo de compressão para a obtenção de comprimidos. A essas FF finais, Spireas denominou de compactos liquissólidos.

O principal mecanismo ou estratégia dos sistemas liquissólidos para melhorar a solubilidade aquosa de fármacos pouco solúveis refere-se ao aumento da molhabilidade, uma vez que esse sistema promove a solubilização prévia do fármaco, impactando positivamente no processo de dissolução (JADHAV; IRNY; PATIL, 2017; KHADKA et al., 2014; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011). Estudos mencionam o mecanismo de hidrofilização das partículas do fármaco quando este encontra-se solubilizado no SNV, resultando em melhora da molhabilidade do sistema (VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2017).

Todavia, os sistemas liquissólidos clássicos possuem uma limitação tecnológica referente à incorporação de elevadas concentrações de fármaco e de SNV, o que dificulta a obtenção de FFSO com elevadas dosagens. Ao elevar a concentração de fármaco, haveria necessidade de incorporar maiores concentrações de SNV para haver a solubilização, desse modo elevaria a quantidade dos demais excipientes sólidos, conforme o modelo matemático (equações 1 e 2). Assim, a FF final teria peso elevado, o que inviabilizaria a deglutição pelos pacientes (LU et al., 2017; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; SPIREAS E BOLTON, 1998).

Outra limitação se refere às propriedades de fluxo e de compressão do pó liquissólido, uma vez que elevados teores de SNV podem acarretar em perda de fluxo do pó, ocasionado dificuldades para o preenchimento dos invólucros de cápsulas e da câmara de compressão na obtenção de comprimidos (LU et al., 2017; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

2.3.2 Tecnologia liquissólida aplicada a *pellets*

A aplicação da tecnologia de liquissólidos em sistemas multiparticulados do tipo *pellets* foi proposta por nosso grupo de pesquisa em um estudo publicado em 2016 (PEZZINI et al., 2016). A união da tecnologia de liquissólidos aos *pellets*, até então não relatada na literatura,

foi proposta para superar as limitações tecnológicas de fluxo e compressibilidade inerentes aos compactos liquissólidos.

Neste primeiro estudo, foram produzidos *pellets* liquissólidos utilizando felodipino (classe II do SCB) como fármaco modelo (5 %), Cremophor® EL (antigo nome do Kolliphor® EL) ou PEG 400 como SNV (5 %), crospovidona como material de revestimento (4 ou 8 %) e CMC como material carreador (qsp). Normalmente utilizada como agente superdesintegrante em FFSO, neste trabalho a crospovidona foi empregada de forma inédita como material de revestimento, resultando em uma patente (FERRAZ et al., 2016). Foi observada melhora na taxa de dissolução do fármaco, atribuída à associação da crospovidona ao SNV Cremophor® EL, que reduziu o tempo de desintegração dos *pellets* liquissólidos.

Assim, a combinação da tecnologia liquissólida aos *pellets* apresenta-se vantajosa frente aos compactos liquissólidos, por apresentar fluxo livre e evitar a limitação tecnológica de compressibilidade. Portanto, quando esse sistema é aplicado a *pellets*, não há a necessidade de aplicar o modelo matemático elucidado por Spireas e Bolton.

2.4 Sistemas multiparticulados

Os sistemas multiparticulados são muito aplicados na área de tecnologia farmacêutica e consistem em subunidades funcionais, as quais contém o fármaco. Dentre os sistemas multiparticulados, destacam-se os *pellets* e os minicomprimidos, amplamente empregados na indústria farmacêutica. Na terapêutica, são utilizados como produtos intermediários para obtenção de FFSO como cápsulas (*pellets* e minicomprimidos) e comprimidos (*pellets*) (AULTON; TAYLOR, 2013; ROY, SHAHIWALA, 2009; PEZZINI, SILVA, FERRAZ 2007).

Considerando o desenvolvimento de FFSO, os *pellets* possuem grande aceitabilidade por parte da indústria, devido às suas características morfológicas e propriedades mecânicas (PARIKH, 2016).

Os *pellets* são definidos como núcleos esféricos de alta coesão, baixa friabilidade, tendo diâmetros variáveis e tamanho de 0,5 a 2 mm. Devido ao seu tamanho diminuto, possui elevada área superficial, o que influencia nas propriedades mecânicas, bem como processos biofarmacotécnicos, como desintegração e taxa de dissolução do fármaco (SONAGLIO et al., 2012; ABDUL et al., 2010; GHEBRE-SELLASSIE et al., 2003; GHEBRE-SELLASSIE, 1989). Quando comparado a outras FFSO, os *pellets* também apresentam uma série de vantagens

farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Propiciam menor variabilidade do fármaco ao longo do trato gastrointestinal (TGI), resultando em melhor distribuição do fármaco. Também conferem uma menor irritabilidade para a mucosa local, contribuindo para o aumento da biodisponibilidade (BECHGAARD, 1982; BECHGAARD; NIELSEN, 1978).

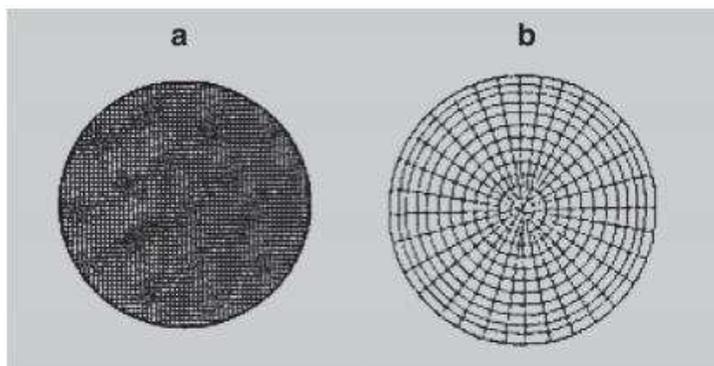
A FFSO obtida a partir de *pellets*, por ser constituída por várias subunidades, possibilita mais facilmente o ajuste de dose, podendo ser empregados diferentes fármacos com perfis de liberação distintos. Também, devido a sua superfície regular e lisa, possibilitam fácil revestimento com polímeros funcionais, os quais podem modular a liberação do fármaco (BASHAIWOLDU et al., 2004; BECHGAARD, 1982).

2.4.1 Mecanismo de formação dos *pellets*: extrusão-esferonização

O processo de obtenção dos *pellets* é denominado de pelletização e emprega a via úmida, tal como na produção de granulados clássicos. Entretanto, quando comparados aos granulados tradicionais, os *pellets* se diferenciam pelo método de produção, bem como por apresentarem vantagens como forma esférica definida, superfície lisa, estreita faixa granulométrica, maior densidade e melhor fluxo (AULTON; TAYLOR; 2016; AHMAD et al., 2015; DUKIĆ-OTT et al., 2009).

Uma das tecnologias mais utilizadas para a produção de *pellets* é a extrusão-esferonização, que emprega excipientes com elevada ASE e promovem alta coesão das partículas (CMC 101, por exemplo). A adição de um líquido de granulação leva à obtenção de uma massa com plasticidade elevada, que é extrusada sob forte compactação, formando um produto denso. Os extrusores empregados industrialmente são classificados, conforme seu mecanismo de alimentação, em extrusores de parafuso sem fim, extrusor de rolos ou extrusor de cesto (SANTOS et al., 2004). Posteriormente, esse produto é submetido a uma alta rotação, em um esferonizador, cujo prato inferior possui uma placa de fricção com ranhuras que podem estar dispostas de forma perpendicular ou radial (Figura 5). A alta rotação, associada a um movimento toroidal, faz com que os extrusados sofram forte impacto sobre as ranhuras da placa e na parede lateral do equipamento, promovendo a quebra destes e levando ao arredondamento e formação de *pellets* esféricos. Por último, os *pellets* são secos em equipamentos de secagem, geralmente estufas ou leito fluidizado.

Figura 4. Placas de esferonização: a) ranhuras perpendiculares e b) ranhuras radiais.

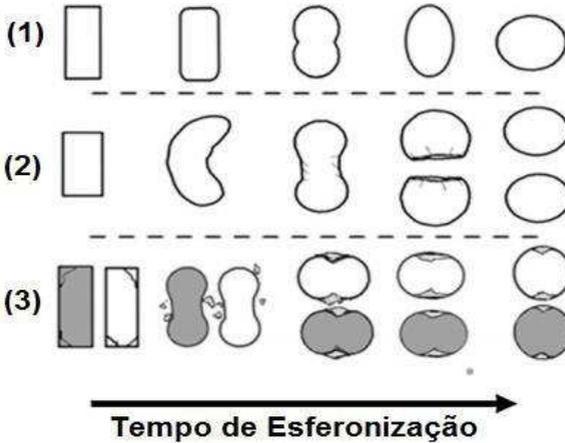


Fonte: SANTOS et al., 2004.

Vários estudos encontrados na literatura relatam a influência da velocidade da rotação toroidal durante a esferonização para a formação dos *pellets*, principalmente relacionada ao tamanho de partícula. Foi observado que uma maior velocidade de rotação leva à formação de *pellets* com menor diâmetro médio devido à produção de pós finos durante a esferonização (MALINOWSKI et al., 1975; UMPRAYN et al., 1999; SONAGLIO; BATAILLE; JACOB, 1997). Além disso, o tempo e a velocidade de esferonização podem impactar nas propriedades mecânicas dos *pellets* como escoamento, friabilidade, dureza, bem como na morfologia e aspectos de superfície (HELLÉN et al., 1993).

A etapa de esferonização foi objeto de estudo de alguns pesquisadores, que propuseram mecanismos envolvidos na formação dos *pellets* (Figura 6). Rowe (1985), propôs que os *pellets* eram formados pela quebra do extrusado em partículas menores e, quando este entrava em contato com a placa de fricção do esferonizador, ocorria a deformação plástica, formando as estruturas esféricas. Um estudo realizado por Baert (1993) propõe que, após a quebra dos extrusados, haveria a formação de um produto intermediário na forma de um halter. Segundo Baert, esse intermediário era formado devido a um estreitamento ocorrido na região central do extrusado, o qual seria posteriormente quebrado e, mediante a deformação plástica, resultaria nas partículas esféricas. Posteriormente, Liew (2007) propôs que haveria um acúmulo de partículas finas na região central do extrusado intermediário (halter), seguido da ruptura e a obtenção dos *pellets*.

Figura 5. Mecanismo de formação dos *pellets* segundo Rowe (1), Baert (2) e Liew (3) durante o processo de esferonização.



Fonte: KOESTER et al., 2012.

O mecanismo proposto por Liew (Figura 5₍₃₎) foi utilizado em um estudo posterior por Koester e Thommes, que demonstraram o mecanismo de transferência de massa dos *pellets* durante o processo de esferonização (KOESTER; THOMMES, 2012).

Figura 6. Mecanismo de transferência de massa de *pellets*: (a) *pellets* apenas com CMC 101; (b a f) *pellets* com corantes após 10, 30, 60, 120 e 240 s de esferonização e com 151 % de água.



Fonte: KOESTER et al., 2010.

Neste estudo, foi observada elevada porcentagem de transferência de massa entre as partículas produzidas com CMC 101 e corantes (Figura 6). Observou-se que a região central do extrusado era a que sofria maior transferência de massa, devido ser uma área com menor estresse mecânico. Além disso, foi observado que elevado teor de água adicionado à massa úmida propiciou maiores porcentagens de transferência de massa.

Desse modo, foi demonstrado que a transferência de massa está intimamente relacionada com as propriedades morfológicas dos *pellets*, resultando em mudanças na superfície das partículas, tais como aspectos de rugosidade e esfericidade, podendo afetar a capacidade de escoamento dos *pellets* (KOESTER; THOMMES, 2012; KOESTER; THOMMES, 2010).

2.4.2 Aspectos reológicos dos *pellets*

A viabilidade de produção, morfologia e aspectos de superfície dos *pellets* estão diretamente relacionados à reologia dos sólidos. A reologia pode ser definida como estudo das propriedades mecânicas e deformação da matéria (AULTON, 2013). Dentro do estudo reológico, os sólidos são considerados como os mais resistentes às deformações, sendo importante o seu conhecimento para se obter FFSO com adequadas propriedades mecânicas e eficácia na terapêutica (FERREIRA, 2008).

As propriedades físicas dos sólidos, bem como possíveis interações moleculares e interparticulares, têm influência sobre as propriedades mecânicas dos *pellets*. Dentre os fatores que influenciam encontram-se a distribuição granulométrica e tamanho de partícula, densidades, ângulo de repouso estático, higroscopicidade, morfologia e aspecto de superfície (HICKEY et al., 2003).

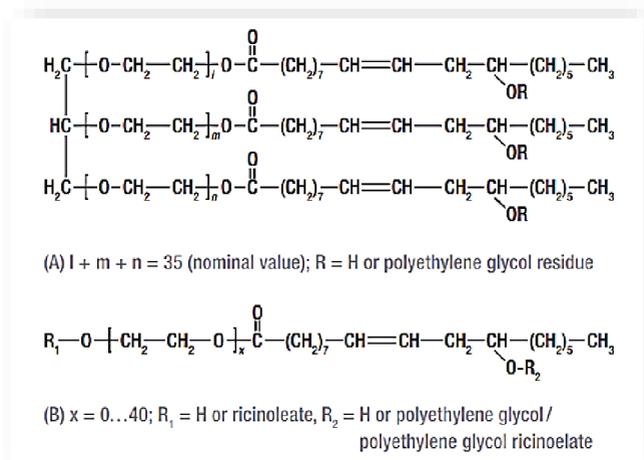
O ângulo de repouso estático, definido como o ângulo que diferencia as transições de uma partícula, está entre as propriedades reológicas que avaliam o fluxo das partículas. Uma das definições para o ângulo de repouso se refere ao declive mais acentuado em que um material escoar livremente de um recipiente, até um plano horizontal onde o material se deposita, sem que haja atrito (BEAKAWI AL-HASHEMI; BAGHABRA AL-AMOUDI, 2018; LIU, 2011; MEHTA, 1994).

Para pós e grânulos, o ângulo de repouso está frequentemente associado à densidade aparente, densidade de compactação, índice de Carr e razão de Hausner. Essas caracterizações reológicas são indicativos de fluxo das partículas de um pó ou grânulo, onde o material irá fluir livremente em ângulos maiores que o ângulo de repouso (BEAKAWI AL-HASHEMI; BAGHABRA AL-AMOUDI, 2018).

2.5 Excipientes da formulação de sistemas liquissólidos

2.5.1 Kolliphor® EL (Macroglicerol Ricinoleato)

Figura 7. Representação da estrutura química do Kolliphor® EL.



Fonte: BASF, 2008.

O kolliphor® EL (antigamente denominado por Cremophor® EL) é um tensoativo não-iônico, hidrofílico, com elevado ponto de ebulição. É sintetizado mediante reação do óleo de castor (glicerol tricinoleato) com óxido de etileno, cuja massa molecular está em torno de 3700 g/mol (GELDERBLOM et al., 2001).

Nos compêndios oficiais, o Kolliphor® EL pode ser encontrado com as denominações de Macroglycerol Ricinoleate (Farmacopeia Europeia) e Polyoxyl 35 Castor Oil (USP).

Na tabela 2 encontram-se os valores de algumas propriedades físico-químicas do Kolliphor® EL.

Tabela 2. Propriedades físico-químicas do Kolliphor® EL.

Referência	BASF, 2008
Massa molar	~ 3700 g/mol
Densidade relativa	1,05 – 1,06 g/mL a 25 °
Solubilidade	Solúvel em água, álcool metílico, álcool n-propílico, acetato de etila, entre outros
EHL*	12-14
cmc*	0,02 %
Viscosidade	700 – 800 mPa.s
Incompatibilidade	Com todos os outros Kolliphor, ao ser aquecido com ácidos graxos e certos óleos vegetais

*EHL = Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo

*cmc = concentração micelar crítica

Fonte: Elaborado pelo autor (2018)

Caracteriza-se por ser um líquido viscoso de coloração amarelo pálido à temperatura de 25 °. Devido à sua natureza hidrofílica, é muito utilizado como veículo para solubilizar fármacos hidrofóbicos, anestésicos, sedativos, imunossupressivos e vitaminas lipossolúveis (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009; GELDERBLOM et al., 2001)

Estudos demonstram que o Kolliphor® EL, além de solubilizar bem fármacos hidrofóbicos, parece gerar mudanças no perfil farmacocinético de fármacos (SARIPTURE et al., 2005), sugerindo que esse SNV não é totalmente inerte. Esse fato foi relatado anteriormente na década de 90 por um estudo publicado por Schuurhuis e colaboradores. Neste estudo, o Kolliphor® EL foi utilizado para solubilizar fármacos anticâncer. O SNV agiu como um modulador da ação da glicoproteína P a fim de modificar a resistência de fármacos (MDR) como a ciclosporina e o verapamil em mieloma de células humanas. Foi observado que o Kolliphor® EL exerceu efeito inibidor sobre a glicoproteína P, impedindo o efluxo desses fármacos, tornando-os mais biodisponíveis e reduzindo casos de resistência (SCHUURHUIS et al., 1990). A glicoproteína P limita a absorção oral de fármacos e medeia a excreção do fármaco para o lúmen intestinal. Desse modo, é interessante sob ponto de vista tecnológico e farmacológico que se tenha a reversão dessa

glicoproteína, quando da administração de FF orais (SCHUURHUIS et al., 1990).

Nos sistemas liquissólidos, o Kolliphor® EL é utilizado por apresentar propriedades físico-químicas como elevada temperatura de ebulição, ser miscível em água e, principalmente, por apresentar elevada capacidade de solubilização de fármacos (SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 2000; SPIREAS; BOLTON, 1999; SPIREAS; BOLTON, 1998). Tem sido empregado como SNV em formulações liquissólidas (Tabela 3), a fim de aumentar a taxa de dissolução de fármacos por meio de mecanismos como aumento da área superficial, aumento da molhabilidade e aumento de solubilidade (GHADI; DAND, 2017; JAVADZADEH et al., 2007; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011).

Tabela 3. Utilização do Kolliphor® EL como SNV em sistemas liquissólidos.

Fármaco	Forma Farmacêutica	Referências
Sivastatina	Comprimidos	ANZILAGGO et al., 2019
Felodipino	<i>Pellets</i>	PEZZINI et al., 2016
Cloridrato de raloxifeno	Comprimido	KOMALA et al., 2015
Glibenclamida	Comprimido	JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 2014
Griseofulvina	Pó	ELKORDY et al., 2013
Naproxeno	Comprimido	TIONG; ELKORDY, 2009

Fonte: Elaborada pelo autor (2018).

2.5.2 PEG 400 (polietilenoglicóis)

Figura 8. Representação da estrutura química do monômero do PEG.



Fonte: ROWE; SHESKEY e QUINN, 2009.

Os polietilenoglicóis (PEG) possuem pesos moleculares que variam de 200 a 10 000 g/mol, sendo classificados como líquidos, semi-sólidos e sólidos à medida em que aumenta o peso molecular (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009). São tensoativos orgânicos não iônicos, hidrofílicos e higroscópicos, de acordo com o seu peso molecular (BARANAUSKAITE et al., 2018).

PEG com peso molecular entre 200-600 são líquidos viscosos claros, incolores ou ligeiramente amarelos, de odor leve e característico, e sabor amargo (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009).

O PEG 400, que foi utilizado nesse trabalho como SNV, pode ser preparado a partir da polimerização do óxido de etileno, sendo que cada monômero de PEG tem um átomo de oxigênio polar e um grupo não polar (CH_2), o qual possibilita interações de hidrogênio. É empregado na área farmacêutica como agente plastificante em comprimido, agente emulsionante e solubilizante de substâncias hidrofóbicas e vitaminas lipossolúveis (ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009). Apresenta baixa ou nenhuma toxicidade via oral, não é irritante, sendo solúvel em água, álcoois e benzeno (BARANAUSKAITE et al., 2018).

Por ter baixo ponto de fusão, o PEG 400 vem sendo utilizado ao longo do tempo em dispersões sólidas para solubilizar fármacos de baixa solubilidade aquosa, sendo vantajoso para obtenção de dispersão sólida pelo método de fusão (LEUNER & DRESSMAN, 2000; SQUILLANTE, 2004).

Também é empregado em sistemas liquissólidos como SNV para promover aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis e, conseqüentemente, melhorar a taxa de dissolução. Na tabela 4 encontram-se algumas utilizações do PEG 400 como SNV em sistemas liquissólidos.

Tabela 4. Utilização do PEG 400 como SNV em sistemas liquissólidos.

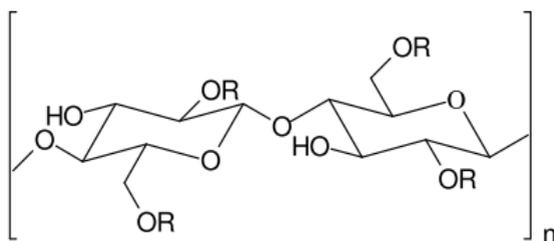
Fármaco	Forma Farmacêutica	Referências
Rosuvastatina	Comprimidos	Vraníková; Pavloková; Gajdziok, 2017
Progesterona	Comprimido	Jadhav; Irny; Patil, 2017
Felodipino	<i>Pellets</i>	Pezzini et al., 2016

Glibenclamida	Comprimido	JAVAHERI; CARTER; ELKORDY, 20014
Grioseofulvina	Comprimido	YADAV; YADAV,2010
Lamotrigina	Comprimido	YADAV; YADAV,2010
Meticlótiazida	Comprimido	SPIREAS; WANG; GROVER, 2009

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

2.5.3 Celulose microcristalina (CMC)

Figura 9. Representação da estrutura química da unidade formadora de CMC.



Fonte: (NETO, 1997).

A CMC possui origem natural, sendo obtida após processos de purificação. Sob condições de hidrólise ácida controlada, forma microcristais celulósicos estáveis, o que conferem rigidez à sua cadeia polimérica. Possui uma massa molar de 300,000 a 500,000 g/mol, caracterizada como um pó branco, com partículas porosas, inodoro e insípido. Possui ampla função na área farmacêutica, sendo aplicada como diluente em comprimidos e cápsulas, aglutinante, utilizada em granulação via seca ou úmida, auxiliar de esferonização, além de desempenhar papel de desintegrante e lubrificante (NETO, 1997; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009; SONAGLIO, 1996).

A CMC têm sido amplamente empregada como excipiente na obtenção dos sistemas multiparticulados do tipo *pellets* por extrusão-esferonização (DUKIĆ-OTT et al., 2009). A eficiência da CMC como auxiliador de esferonização se deve à sua estrutura porosa, com aspecto de esponja, alta capacidade de retenção de água e elevada área superficial específica (1,18 m²/g) (DUKIĆ-OTT et al., 2009; ROWE; SHESKEY;

WELLER, 2009), permitindo a produção de grânulos com grande quantidade de líquido. Suas propriedades reológicas conferem adequada plasticidade para a massa úmida, impedindo a separação de fases. Altos teores de CMC (40-60 %) levam a partículas com excelentes propriedades coesivas e à obtenção de *pellets* com distribuição uniforme do tamanho de partículas, além de baixa friabilidade e boa escoabilidade (DUKIĆ-OTT et al., 2009; MEHTA et al., 2012)

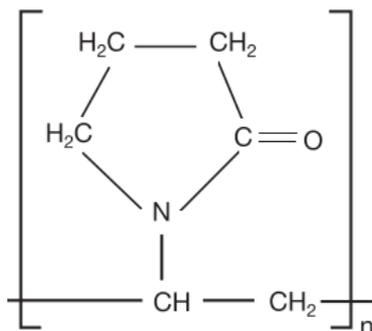
Um dos mecanismos de ação da celulose microcristalina considerado na formação de *pellets* ocorre devido à sua estrutura esponjosa, que age da seguinte forma durante todo o processo de extrusão esferonização (DUKIĆ-OTT et al., 2009; EK; NEWTON, 1998):

- A estrutura esponjosa promove retenção de água durante a umectação do pó (malaxagem);
- Durante a extrusão, ocorre compressão dessas esponjas e a água é espremida das estruturas internas (lubrificante);
- Após a extrusão, as esponjas aumentam de volume e apresentam-se com aspecto seco e quebradiço (facilita quebra do extrusado);
- No início da esferonização, ocorre a densificação das esponjas devido às colisões entre as partículas e a placa do esferonizador, facilitando a formação de *pellets*.

Devido a esses aspectos citados, a CMC pode dificultar processos de desintegração da FF, provavelmente devido à forte ligação com a água, promovida pelas interações de hidrogênio (DUKIĆ-OTT et al., 2009; VERHEYEN; STEFFENS; KLEINEBUDDE, 2009). Por outro lado, devido às propriedades reológicas significativas, a CMC é um excipiente muito utilizado como material carreador em sistemas liquissólidos. O carreador possui a função de absorver/reter a ML (fármaco disperso no solvente não volátil) (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2014). Dessa forma, um carreador deve possuir elevada área superficial específica (ASE), elevada porosidade e grande capacidade absorptiva, para que possa absorver grande quantidade de medicação líquida (LU et al., 2017; VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK; VETCHÝ, 2014; SPIREAS, 2002; SPIREAS; BOLTON, 1999).

2.5.4 Crospovidona (polivinilpirrolidona)

Figura 10. Representação da estrutura química da crospovidona.



Fonte: (BUHLER, 2005).

A crospodovina ou polivinilpirrolidona (Figura 10) é um homopolímero sintético reticulado, produzido a partir da polimerização da N-Vinil-2-pirrolidinona (BUHLER, 2005; HIEW et al., 2016). Na tabela 5 encontram-se algumas propriedades físico-químicas da crospovidona.

Tabela 5. Propriedades físico-químicas da crospovidona.

Propriedades físico-químicas		Referências
Massa molar	[111,1]x	FARMACOPEIA EUROPEIA 6.0
Solubilidade aquosa	Insolúvel em água	FARMACOPEIA EUROPEIA 6.0
Características organolépticas	Pó branco ou levemente creme, higroscópico, inodoro, insípido, fluxo livre	ROWE; SHESKEY, WELLER, 2009
Solubilidade	Insolúvel em água, solúvel em álcool e cloreto de metileno	FARMACOPEIA EUROPEIA 6.0
Tamanho de partícula	Tipo A (50 a 300 µm) Tipo B (< 50 µm)	FARMACOPEIA EUROPEIA 6.0

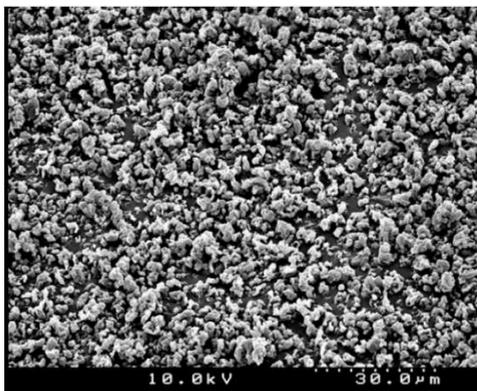
Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Comercialmente, existem várias denominações para a crospovidona, dependendo do seu grau de polimerização. Além disso, as denominações também se devem aos diferentes tamanhos de partícula, podendo ser classificada como crospovidona normal (**Tipo A**) ou micronizada (**Tipo B**) (BUHLER, 2005; FARMACOPEIA EUROPEIA, 6.0). De acordo com a Farmacopeia Europeia, o **tipo A** apresenta tamanho de partícula de 50 a 300 μm e o **Tipo B** tamanho $< 50 \mu\text{m}$ (FARMACOPEIA EUROPEIA, 6.0).

Neste trabalho, foi utilizada a crospovidona cuja denominação comercial é Kollidon CL-SF, produzida pela BASF, com tamanho de partícula $< 50 \mu\text{m}$, portanto classificada como **tipo B** (FARMACOPEIA EUROPEIA 6.0; USP26-NF21).

A morfologia típica da crospovidona é comparada a um polímero em pipoca, como pode-se observar na figura 11. Por ter pequeno tamanho de partícula, a crospovidona tipo B tem maior ASE (2,5 a 6 m^2/g , disponível comercialmente) (BUHLER, 2005).

Figura 11. Crospovidona tipo B, aspecto de polímero em pipoca.



Fonte: (BUHLER, 2005)

Na área farmacêutica, a crospovidona se destaca como agente de desintegração e dissolução, sendo utilizado em preparações de comprimidos por compressão direta e em obtenção de granulados por via seca ou via úmida (RUDNIC et al., 1980). A aplicação da crospovidona como agente desintegrante e auxiliador no processo da dissolução se deve à fina granulometria, elevada ASE, elevada capacidade adsortiva, elevada porosidade e alta atividade capilar, o que permite rápida hidratação de sua

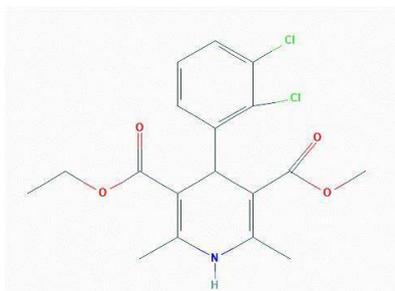
estrutura reticulada (LIEW et al., 2017; ROWE; SHESKEY; WELLER, 2009

Um estudo publicado por Liew e colaboradores (2005) propõe a utilização da crospovidona como auxiliar de esferonização, como alternativa para a CMC. Foi observado que a produção de *pellets* com crospovidona exigiu maiores quantidades de água para a esferonização do que *pellets* produzidos com CMC, o que foi justificado pelo fato da crospovidona se comportar como um repositório líquido em sua interação com a água durante o processo de extrusão-esferonização. Foi observado também que a crospovidona possui capacidade de interação de hidrogênio um pouco menor que a CMC, o que elevou a quantidade de água durante o processo de extrusão-esferonização. Todavia, o estudo demonstrou que foi possível utilizar a crospovidona como auxiliar de esferonização com rendimento, tamanho de partícula, forma e morfologia semelhantes aos lotes com CMC (LIEW et al., 2005).

Nosso grupo de pesquisa utilizou a crospovidona como material de revestimento para a produção de *pellets* liquissólidos de felodipino (PEZZINI et al., 2016). A crospovidona atuou adsorvendo o líquido presente na superfície do material carreador (CMC), conferindo aspecto seco à formulação. Foi possível observar um efeito sinérgico entre esse polímero e solvente não volátil (Kolliphor® EL e/ou PEG 400), promovendo redução do tempo de desintegração e aumento da taxa de dissolução do felodipino, quando comparados aos *pellets* convencionais, produzidos apenas com CMC. Desse modo, além de funcionar como um agente de revestimento, a crospovidona também ampliou sua atividade desintegrante quando combinada ao SNV.

2.5.5 Felodipino (FELO)

Figura 12. Representação da estrutura química do felodipino.



Fonte: (PEDERSEN et al., 2013)

O FELO é quimicamente denominado por metil-etil-4-(2,3-diclorofenil) -1,4-di-hidro-2,6-dimetil-3,5-piridina dicarboxilato (USP 36, 2013). Na tabela 6 encontram-se algumas propriedades físico-químicas do FELO.

Tabela 6. Propriedades físico-químicas do felodipino.

Propriedades físico-químicas		Referências
Massa molar	384,25 g/mol	USP 36, 2013
Solubilidade aquosa	1 µg/mL	VOGT et al., 2008, AMIDON, 1965
SCB	II (Baixa solubilidade e alta permeabilidade)	
Características organolépticas	Pó branco ou levemente amarelado	
Solubilidade	Insolúvel em água, muito solúvel em metanol, etanol anidro, acetona e cloreto de metileno	USP 36, 2013
Pka	5,07	PANDEY et al., 2013
Log P	3,86	SANGSTER 1994
Ponto de fusão	145 – 155 °C	BIKIARIS, 2005

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

O FELO apresenta-se fotolábil, sendo uma das grandes preocupações quanto à forma de armazenamento, bem como na manipulação durante processos experimentais, devendo ser protegido da luz (BP, 2013; PANDEY et al., 2013). Um dos mecanismos de fotodegradação do FELO está relacionado com a excitação eletrônica, proveniente da exposição do fármaco à luz, resultando na formação de espécies reativas de oxigênio (EROS). EROS são eletronicamente mais excitáveis e interagem com o FELO, promovendo mudança dos elétrons de orbital molecular e resultando em um derivado piridínico como

fotoproduto principal. Esses fotoprodutos formados podem ocasionar impactos na execução de experimentos, bem como na eficácia do medicamento ou gerar toxicidade (TAMBOSI, 2016; BRITO et al., 2012; JAVIDNIA et al., 2008).

Além de degradação, durante o desenvolvimento de medicamentos, deve-se observar a presença de polimorfismo do fármaco, uma vez que as moléculas podem se rearranjar de diversas formas espaciais em uma estrutura cristalina, resultando em propriedades físico-químicas distintas para cada polimorfo. Essas diferenças podem ser encontradas principalmente no arranjo molecular e na disposição espacial, nas interações entre fármaco / excipientes / receptor, por meio de interações de hidrogênio, afetando as propriedades físico-químicas e a absorção do medicamento (WANG et al., 2015; SUROV et al., 2012). Na literatura, encontram-se quatro formas polimórfica para o FELO. A forma I, datada de 1986, cristalizada a partir do metanol, acetonitrila e etanol, é considerada a mais utilizada na produção de medicamentos, devido ser o polimorfo mais estável (SUROV et al., 2012).

Em relação à sua classificação farmacológica, o FELO pertence à classe das diidropiridinas de segunda geração, apresentando como grupamento farmacofórico o anel diidropiridínico ligado a um anel fenila substituído (TRIGGLE, 2007). Os fármacos diidropiridínicos são seletivos para a subunidade α_1 do canal L da musculatura vascular lisa. O canal L possui a função de modular a conformação dos canais de cálcio para promover o influxo ou efluxo de íons Ca^{2+} . Dessa forma, o FELO age como antagonista dos canais de cálcio, sendo utilizado no tratamento da hipertensão arterial e angina pectoris (GOODMAN et al., 20012). O mecanismo de ação se dá pela ligação à subunidade α_1 do canal L da musculatura vascular lisa, bloqueando os canais de cálcio, diminuindo o influxo de íons Ca^{2+} e impedindo a despolarização membranar. Isso promove a vasodilatação dos tecidos e, conseqüentemente, a redução da pressão arterial sistêmica (EDRAKI et al., 2009; KOROLKOVAS, 2009).

Considerando à sua farmacocinética, o FELO é quase totalmente absorvido pelo TGI, sendo metabolizado por efeito de primeira passagem, deste modo, possui baixa concentração e biodisponibilidade na circulação sistêmica (15-25 %) (GOODMAN et al., 2012; PANDEY et al., 2013). É administrado na dose de 2,5; 5,0 ou 10 mg, uma vez ao dia, geralmente em formas farmacêuticas de liberação prolongada (HENÁNDEZ et al., 2012). No mercado, encontra-se sob a forma de comprimidos de liberação prolongada, comercializado como Splendil® pela AstraZeneca e como Renedil® pela Sanofi-Aventis (ANVISA- Bulário Eletrônico, 2015).

Neste trabalho, o FELO foi utilizado como fármaco modelo em preparações de formas farmacêuticas de liberação imediata (*pellets* liquissólidos), a fim de melhor estudar os fatores que influenciam as propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas desses sistemas. A escolha desse fármaco se deve ao fato de ter sido utilizado também como modelo no primeiro estudo sobre sistemas liquissólidos aplicados a *pellets* pelo nosso grupo de pesquisa (PEZZINI et al., 2016). Além disso, o FELO é um fármaco já bastante relatado na literatura e tem sido utilizado em estudos como fármaco modelo, conforme exemplificado na tabela 7.

Tabela 7. Utilização do felodipino como fármaco modelo em estudos.

Título	Referências
Hydrodynamic Effects on Drug Dissolution and Deaggregation in the Small Intestine—A Study with Felodipine as a Model Drug	LINDFORS et al., 2015
Liquisolid technology applied to <i>pellets</i> : Evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug	PEZZINI et al., 2016
Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology	TAMBOSI et al., 2018

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

2.6 Aplicação de Planejamentos Experimentais

A utilização de planejamentos experimentais, do inglês *Design of Experiments* (DOE), começou a ser empregada no início da década de 1920 por Ronald Fischer, na estação de pesquisa de campo agrícola na cidade de Rotham, em Londres, na Inglaterra. Em sua pesquisa, Ronald propôs a aplicação de planejamentos experimentais a fim de determinar os possíveis efeitos de vários fertilizantes no solo. O estudo empregava múltiplas variáveis, dentre as quais o tipo e a quantidade de cada fertilizante, bem como as condições do solo (umidade e vegetação).

Fisher aplicou DOE para diferenciar o efeito dos fertilizantes e a influência de outros fatores externos. A partir dessa década, a utilização dessa ferramenta tem sido amplamente empregada em diversas áreas, como agricultura, matemática, neurociências, farmacêutica, sendo bem consolidada na Europa e nos Estados Unidos.

DOE possui como principal característica a análise de múltiplas variáveis, diferentemente das abordagens tradicionais até então utilizadas, tais como o OFAT (One Factor at the Time), no qual se varia um fator por vez, enquanto os outros são mantidos fixos (FREY; ENGELHARDT; GREITZER, 2003). Com o método clássico, tem-se infinitudes de experimentos, além de produzir produtos finais não tão robustos (PAULO; SANTOS, 2017).

Na área farmacêutica, inúmeras variáveis podem estar envolvidas, principalmente no que tange a pesquisa e desenvolvimento de FF. Essas ferramentas possibilitam planejar os experimentos de forma mais racional, com menor número de experimentos, permitindo avaliar a influência dos fatores a partir de modelos matemáticos e extrair o máximo de informações (ANTONY., 2014; BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010).

Dentre as vantagens da utilização de DOE (ANTONY., 2014; RANGA et al., 2014), podem-se destacar:

- Melhor rendimento e estabilidade de um processo
- Melhor capacidade do processo
- Menor variabilidade e melhor desempenho do produto
- Menor custo de produção
- Otimização de tempo e processo de desenvolvimento
- Melhor compreensão da relação entre os insumos e o processo
- Extração de informações maximizadas, a partir de modelos matemáticos, com análise de múltiplas variáveis.

A fim de minimizar as influências externas e avaliar múltiplas variáveis por vez, empregam-se planejamentos que podem ser do tipo: Fatoriais, Mistura e Metodologia de Superfície de Resposta (MSR), entre outros (MYERS; MONTGOMERY; ANDERSON-COOK, 2009).

Entretanto, para estabelecer um planejamento experimental aplicável, deve-se saber qual informação pretende-se obter com essa ferramenta, para assim alcançar respostas robustas e confiáveis. Para tal, mediante a determinação prévia do domínio de estudo (região a qual se

quer trabalhar), experimentalmente ou por conhecimento prévio, definem-se os fatores a serem estudados e os níveis mínimos (-) e máximos (+) do campo experimental (ANTONY, 2014).

No domínio experimental, determinam-se os “fatores ou variáveis independentes”, ou ainda denominados “fatores ou variáveis de entrada”, os quais podem ser alterados. Por exemplo, neste trabalho os fatores avaliados foram (teor e tipo de SNV, teor de crospovidona, teor de CMC e teor de felodipino). O “limite do domínio experimental” é definido atribuindo aos fatores níveis mínimos e máximos, definidos a partir de dados numéricos para a realização dos experimentos (por exemplo, 0 % como nível mínimo e 40 % como nível de SNV). Quando não é possível estabelecer dados numéricos, os fatores são denominados “categóricos” e não têm unidades, sendo independente qual será o nível mínimo e qual será o nível máximo. Por exemplo, para avaliar dois tipos de SNV (X ou Y), pode-se escolher qualquer um dos dois para ser o nível mínimo ou o nível máximo.

Após a obtenção do domínio experimental, obtém-se a matriz experimental, estabelecida a partir da combinação de fatores e níveis, cujo número de experimentos vai depender do tipo de planejamento escolhido. Para análise, deve-se informar quais são as “respostas ou variáveis dependentes”, também denominadas “respostas ou variáveis de saída”, que se deseja obter (por exemplo, tamanho de partícula). As respostas são analisadas estatisticamente, a partir de modelos matemáticos que estabelecem a relação entre os fatores e as respostas, também interpretada graficamente (PAULO; SANTOS, 2017).

Os experimentos devem ser realizados de forma randomizada e aleatória, uma vez que podem estar sujeitos a fatores não controláveis (fatores de ruído). Dessa forma, deve-se minimizar os efeitos de fatores de ruídos para que seus efeitos não se confundam aos efeitos que realmente desejam ser pesquisados.

2.6.1 Planejamento de Mistura

O conceito de planejamento de mistura foi primeiramente introduzido em 1958 por Scheffé. Uma das principais características desse planejamento versa sobre a proporção dos componentes, sendo adequado para análise da composição de uma formulação (SCHEFFÉ, 1958).

Segundo Cornell (2002), a utilização de um planejamento de mistura é adequada para experimentos em que as variáveis são

dependentes apenas das proporções dos seus componentes, onde variações destas resultam em mudança na resposta.

O produto gerado por esse tipo de planejamento depende da quantidade total da mistura, desse modo, a soma das proporções dos componentes é sempre 100 % (SCHEFFÉ, 1958). Assim, o planejamento de mistura pode ser representado conforme as equações 3 e 4.

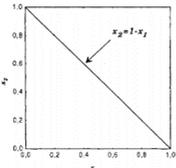
$$0 \leq x_i \leq 1 \text{ com } i = 1, 1 \dots q \quad (3)$$

$$\sum_{i=1}^q x_i = \sum_{i=1}^q x_1 + x_2 + \dots + x_q = 1 \quad (4)$$

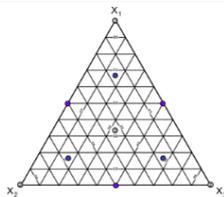
Onde x_i é a proporção dos componentes e q é a mistura dos componentes. A partir das equações 3 e 4 observa-se que a proporção entre os componentes se trata de um fator dependente, sendo o somatório igual a 1. Assim, à medida em que se realiza variações em um dos componentes os demais também serão afetados.

Segundo Pasa (1996), a proporcionalidade da mistura determina uma configuração espacial denominada de simplex, em que cada mistura dos componentes (q) irá formar um vértice cuja proporção é igual a 1. Considerando as equações 3 e 4, tem-se a formação de um simplex regular, onde os vértices estão equidistantes (PASA, 1996). Dessa forma, dependendo do número da mistura entre os componentes, tem-se diferentes regiões espaciais, resultando em representações gráficas conforme apresentado na tabela 8.

Tabela 8. Representações gráficas da mistura entre 2 componentes (A), mistura entre 3 componentes (B) e mistura entre 4 componentes (C).

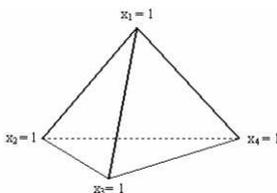
Misturas	Representação espacial	Referência
A - Binária		CORNELL, 2002

B - Ternária



CORNELL, 2002

C – Quaternária



CORNELL, 2002

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Neste trabalho, foi utilizada a mistura entre 3 componentes, portanto a representação gráfica é em forma triangular, onde as respostas convergem de forma axial para o centro do triângulo, sendo posteriormente avaliada.

2.6.2 Planejamento de Metodologia de Superfície de Resposta (MSR)

Planejamento de Metodologia de Superfície de Resposta (MSR) foi aplicado inicialmente em 1950, sendo utilizado para modelar uma superfície, utilizando análise estatística (MYERS et al., 2009; BOX; WILSON, 1951). É fundamentado na adição de vários pontos intermediários no domínio experimental e, mediante equações matemáticas, obtêm-se gráficos de superfície, os quais são modelados em função do comportamento das repostas (MYERS et al., 2009).

Este tipo de planejamento também é bastante empregado quando se deseja obter maior eficiência do modelo e assim extrair respostas que podem ser maximizadas ou minimizadas, de acordo com o objetivo pretendido (LUJAN-MORENO et al., 2018; MYERS et al., 2009).

O modelo matemático normalmente empregado para planejamentos MSR é o de baixa ordem, que representa uma melhor aproximação do sistema real, partindo-se da premissa que haverá uma região da superfície ao qual o comportamento é semelhante ao real

(MYERS et al., 2009). Os modelos de baixa ordem mais encontrados são o de primeira ordem e o de segunda ordem, representados pelas equações polinomiais 5 e 6 respectivamente.

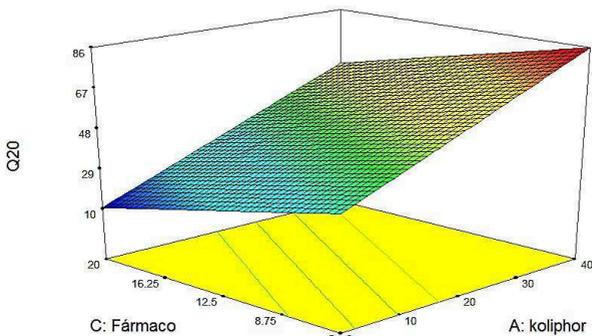
$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \epsilon \quad (5)$$

$$y = \beta_0 + \sum_{j=1}^k \beta_j x_j + \sum_{j=1}^k \beta_{jj} x_j^2 + \sum_{i < j} \beta_{ij} x_i x_j + \epsilon \quad (6)$$

Onde, y é a resposta a ser avaliada, β_0 é o intercepto do modelo, β_1 e β_2 são os coeficientes dos fatores primários, i é o efeito do nível do fator A e j é o efeito do nível do fator B, K é o número de variáveis e ϵ se refere ao resíduo, ou seja, a diferença entre a resposta obtida experimentalmente e a resposta gerada pelo modelo.

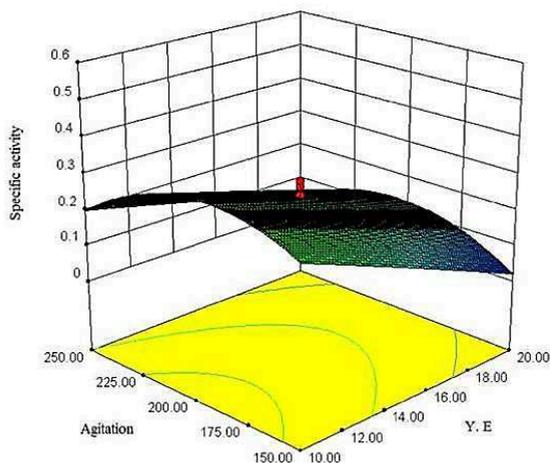
O modelo matemático de primeira ordem resulta em gráficos cuja superfície de resposta é plana com retas paralelas (Figura 13), indicando que não há interação entre os componentes e que o modelo é linear. Todavia, quando se tem interação entre os componentes, a superfície de resposta desse modelo pode sofrer torções no plano e resultar em curvatura ou linhas não paralelas (Figura 14), indicando que o modelo pode ser quadrático (LUJAN-MORENO et al., 2018, MYERS et al., 2009).

Figura 13. Representação gráfica para a metodologia de superfície de resposta, modelo de primeira ordem, sem interação. Gráfico 3D.



Fonte: Design expert 7.0.0.

Figura 14. Representação gráfica para a metodologia de superfície de resposta, modelo de primeira ordem com interação. Gráfico 3D.



Fonte: BERNAL et al., 2017.

2.6.3 *Softwares* e interpretações estatísticas dos planejamentos experimentais

A rápida evolução computacional impacta a pesquisa e o desenvolvimento, bem como a forma de utilizar os planejamentos experimentais. Dessa forma, a aplicação e o entendimento de *softwares* se torna primordial para a avaliação das respostas (TEÓFILO; FERREIRA, 2006).

Existem inúmeros *softwares* disponíveis para melhor estudar os fatores e avaliar as respostas, tais como Statistica, Minitab, modde, Stargraphics, Design Expert, entre outros (TEÓFILO; FERREIRA, 2006). No presente trabalho, foi utilizado o Design Expert como ferramenta para a construção das matrizes experimentais das formulações de *pellets* liquissólidos e, posteriormente, avaliar as respostas obtidas utilizando a análise estatística e gráfica.

A análise de variância (ANOVA) normalmente é empregada para a análise estatística das respostas, evidenciando se o termo (ou fator) analisado é significativo ou não. Os termos são avaliados mediante o intervalo de confiança p, o qual representa a probabilidade ou chance de um efeito ser aleatório e não estar envolvido com a resposta avaliada. Na área farmacêutica, assim como na maioria de outras áreas, toma-se como

resposta significativa considerando $p < 0,05$. Desse modo, tem-se um intervalo de confiança de 95 % das respostas estarem corretas e de 5 % de chance de erro (BRUNS; SCARMINIO; NETO, 2010).

Para cada resposta, o Lack of Fit (LOF) deve ser avaliado antes da análise por regressão linear, uma vez que indica se o modelo possui ou não falta de ajuste. LOF se refere à variação das replicatas, obtida pelo modelo matemático comparado a dados obtidos experimentalmente, ou seja, se a variação encontrada pelo modelo for menor do que a variação experimental significa que há falta de ajuste. Para o modelo ser considerado ajustado, é necessário que o LOF não seja significativo ($p > 0,05$) (MARTÍNEZ; RIU; RIUS, 2000).

Posteriormente, tem-se a análise por regressão linear e a avaliação dos coeficientes de determinação R^2 e R^2 -ajustado. Quando se deseja avaliar os fatores de modo mais preciso, como em casos de planejamentos de MSR, considera-se adequado $R^2 > 0,70$ (KRABER, 2005).

Avalia-se também a Adequação da Precisão, a qual mede o sinal de ruído, sendo que uma relação maior que 4 é desejável (KRABER, 2005).

Neste trabalho, foram utilizados os planejamentos experimentais de mistura e de MSR para avaliação da extensão da influência dos fatores sobre as propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas de *pellets* líquissólidos, para melhor entendimento dos sistemas líquissólidos aplicados a essa FF multiparticulada.

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Materiais

O felodipino (FELO) foi adquirido da Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos LTDA, lote 130914. Microcel[®] MC-101 (celulose microcristalina 101) foi doada pela Blanver (Brasil), lote 135000759. O Kolliphor[®] EL (macroglglicerol ricinoleato), lote 19640224UO, e o Kollidon[®] CL-SF (crospovidona), lote 86298316K0, foram doados pela BASF (Alemanha). Polietilenoglicol (PEG 400) é proveniente da Vetec Química Fina (Brasil). Álcool metílico grau Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi adquirido da empresa MERCK. Os demais reagentes utilizados para a pesquisa foram padrão analítico ou grau CLAE.

3.2 Avaliação cromatográfica

As amostras foram analisadas por CLAE empregando o equipamento Perkin Elmer Serie 200, equipado com bomba binária, injetor automático, degaseificador (degasser) e detector espectroscópico ultravioleta-visível (UV/VIS). Utilizou-se como fase estacionária uma coluna de fase reversa Luna C18 (150 x 4,6 mm; Phenomenex, EUA), com tamanho de partícula de 5 µm.

Uma varredura prévia foi realizada em espectrofotômetro UV/VIS, estabelecendo o máximo de absorção para o felodipino em 238 nm. Os cromatogramas foram obtidos utilizando o *software* TotalChrom Workstation versão 6.3.1 corpyright© 2006 Perkin Elmer Inc.

3.3 Desenvolvimento da metodologia analítica

O desenvolvimento da metodologia analítica para a quantificação do felodipino utilizando CLAE, teve como base o estudo realizado por Cardoza e Amin (2002). O método utilizado foi isocrático, com fase móvel composta por metanol e tampão fosfato de potássio monobásico anidro 0,01 M (75:25, v/v), com fluxo de 1,5 mL/min, volume de injeção de 20 µL a 25 °C e com leitura em 238 nm. A fase móvel foi previamente filtrada em membrana de fluoreto de polivinilideno (PVDF) com tamanho de poro de 0,45 µm (Millipore, EUA) e degaseificada utilizando um banho de ultrassom.

3.4 Validação da metodologia analítica

3.4.1 Linearidade

As curvas de linearidade foram preparadas em triplicatas por 3 dias consecutivos por um único analista, a fim de avaliar a repetibilidade e reprodutibilidade, bem como avaliar os erros intrínsecos e o cromatógrafo. As curvas foram estabelecidas a partir de diluições volumétricas de soluções contendo o felodipino, utilizando metanol como diluente. As concentrações utilizadas foram 2, 6, 8, 10, e 12 $\mu\text{g/mL}$, partindo-se de uma solução padrão de 100 $\mu\text{g/mL}$. A solução padrão foi preparada pesando-se 50 mg de FELO, adicionados em balão de 500 mL e diluídos em metanol. Alíquotas da solução padrão foram transferidas para balões de 10 mL e o volume foi completado com o diluente. As soluções foram filtradas utilizando filtro com tamanho de poro de 0,45 μm (Millipore, EUA), transferidas para *vials* e injetadas conforme mencionado na seção 3.3.

A partir dos cromatogramas, foram determinadas as áreas para cada concentração e obtida a curva de calibração para o felodipino. A equação da reta foi calculada por regressão linear e a linearidade do método foi confirmada através do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson (R) entre a área do pico quantificada e a concentração do fármaco.

Outra curva de linearidade foi previamente preparada para o ensaio de solubilidade da medicação líquida, partindo de uma solução estoque de 200 $\mu\text{g/mL}$ de FELO em metanol, diluída nas concentrações 20, 50, 80, 150 e 200 $\mu\text{g/mL}$ com o mesmo diluente.

A metodologia de quantificação foi previamente validada de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (RDC nº 166 de 2017) (BRASIL, 2017) para os parâmetros: linearidade, seletividade, limite de detecção e limite de quantificação.

3.4.2 Limites de detecção e de quantificação

O limite de detecção (LD) é indicativo da menor concentração do analito que pode ser detectada, contudo não necessariamente quantificada, sob determinadas condições experimentais. Foi calculado graficamente a partir das curvas de regressão linear, considerando o desvio padrão das respostas e o coeficiente angular (S). O LD foi calculado de acordo com a equação 7:

$$LD = \frac{3,3xs}{S} \quad (7)$$

De forma semelhante, o limite de quantificação (LQ), indicativo da menor concentração do analito que pode ser quantificada com precisão e exatidão, foi calculada utilizando a equação 8:

$$LQ = \frac{10xs}{S} \quad (8)$$

3.4.3 Seletividade

A seletividade em um método analítico se refere à capacidade deste em identificar ou quantificar o analito de interesse, em presença de outros componentes ou excipientes na amostra. Foi determinada injetando separadamente o fármaco e os excipientes, utilizando metanol como diluente, a fim de comprovar a pureza cromatográfica do pico do analito

3.5 Delineamentos experimentais

3.5.1 Delineamento de mistura

O delineamento de mistura foi aplicado na primeira parte do estudo, onde a escolha dos fatores, bem como a atribuição dos níveis, foi realizada experimentalmente (*screening*) e através de informações prévias (PEZZINI et al., 2016). Após realização dos ensaios preliminares e determinação dos fatores e do campo experimental a ser estudado, foram delineadas duas matrizes experimentais do tipo mistura (Design Expert®, version 7.0.0 Stat Ease, EUA), uma empregando o SNV Kolliphor® EL e outra o SNV PEG 400. O domínio experimental foi construído variando três fatores em diferentes níveis (Tabela 9). A combinação matemática resultou em matriz composta por 9 formulações de *pellets* (sendo 3 réplicas) para o SNV Kolliphor® EL (Tabela 11) e por 8 formulações (sendo 3 réplicas) para o SNV PEG 400 (Tabela 11). As propriedades tecnológicas avaliadas, aqui denominadas “respostas”, foram: quantidade de líquido de granulação requerida (LG), teor de umidade (TU), tamanho de partícula (TP), dispersão do tamanho de partícula (DTP), densidade

aparente (*pa*), densidade de compactação (*pc*), densidade real (*pr*), índice de Carr (*IC*), razão de Hausner (*RH*), índice de esfericidade (*IE*), ângulo de repouso (*AoR*) e friabilidade (*FR*). Todos os termos hierárquicos e possíveis interações entre eles foram avaliados pela ANOVA para determinar a relevância estatística de cada termo ou interação ($p < 0.05$). O LOF foi considerado não significativo para $p > 0,05$ (MARTÍNEZ; RIU; RIUS, 2000). Foram determinados os R^2 , R^2 -ajustado e a adequação. A adequação da precisão foi considerada para uma relação sinal/ruído maior do que quatro (4), indicando que o modelo matemático pôde ser usado para navegar no domínio experimental analisado.

Tabela 9. Domínio experimental e variáveis estudadas no planejamento de mistura para *pellets* liquissólidos com Kolliphor®EL e PEG 400 (sem adição de fármaco).

Fatores	Nível mínimo (-)	Níveis intermediários (0)	Nível máximo (+)
A- Kolliphor® EL (% m/m)	0	24,7 31,1	40,0
A- PEG 400 (% m/m)	0	24,7	31,1
B- Crospovidona (% m/m)	0	0,3 25,5 41,9	50,3
C- CMC (% m/m)	27,0	27,0 49,7 60,0 74,5 75,0	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

3.5.2 Delineamento de superfície de resposta (MSR)

Para a segunda etapa do estudo, foram preparadas 13 formulações, aplicando um delineamento experimental MSR do tipo Historical Data (Design Expert®, versão 7.0.0, Stat-Ease, EUA). Os fatores, avaliados em três níveis, foram: **A**) teor de (Kolliphor® EL), **B**) teor de crospovidona e **C**) teor de fármaco. O domínio experimental encontra-se descrito na Tabela 10.

As respostas avaliadas foram: rendimento total (RT), rendimento da fração útil (RU), tamanho de partícula (TP), índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH), índice de esfericidade (IE), ângulo de repouso (AoR) e porcentagem de fármaco liberado (Q%) nos tempos (20, 40, 60, 90 e 120 min).

A ANOVA foi aplicada para determinar a relevância estatística de cada termo ou interação ($p < 0.05$). LOF, R^2 , R^2 -ajustado e adequação da precisão foram determinados como informado no item 3.5.1.

Tabela 10. Variáveis estudadas e domínio experimental aplicado ao delineamento de superfície de resposta para *pellets* liquissólidos com adição de FELO.

Fatores	Nível mínimo (-)	Nível intermediário (0)	Nível máximo (+)
A-Kolliphor® EL (% , m/m)	0	30	40
B-Crospovidona (% , m/m)	10	30	40
C-Fármaco (% , m/m)	5	10	20

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

3.6 Preparação dos *pellets*

3.6.1 Preparação dos *pellets* sem FELO

A preparação dos *pellets* foi realizada conforme o delineamento experimental de mistura descrito na seção 3.5.1, utilizando a infraestrutura do Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica (DEINFAR) na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP).

Nesta primeira etapa do estudo, prepararam-se *pellets* sem a presença de fármaco. A massa inicial dos componentes, por lote, foi de 50 g. Primeiramente, houve a incorporação do SNV (Kolliphor® EL ou PEG 400) ao material carreador (CMC), procedendo-se à homogeneização em gral e pistilo. À mistura, foi adicionado o material de revestimento (crospovidona), resultando no pó liquissólido. Ao pó liquissólido foi adicionado o líquido de granulação (água destilada). A água destilada foi adicionada aos poucos sobre o pó liquissólido formado, com auxílio de uma pipeta pasteur, e sua massa em gramas foi anotada.

A massa úmida formada foi extrusada utilizando uma malha de 1,0 mm de diâmetro, com velocidade constante de 16 rpm, em um extrusor de rolos (Extruder 20, Caleva Ltd.). Os extrusados foram imediatamente transferidos para um esferonizador (Spheronizer 120, Caleva Ltd.) equipado com placa de fricção transversal e submetidos a 1000 rpm até a formação de *pellets* visivelmente esféricos.

Os *pellets* foram secos em leito fluidizado (Mycrolab, Huttlin Ltd.) por 15 minutos (fluxo de ar 15 m³/h; temperatura de 60 °C).

As formulações sem Kolliphor® EL ou PEG 400 foram preparadas por método semelhante, porém sem adição de SVN, e denominadas de *pellets* convencionais. Os *pellets* secos foram tamisados e a fração útil (0,5 – 1,18 mm) foi separada para as análises.

As formulações foram designadas pelas letras iniciais e concentrações do SNV (K para Kolliphor® EL ou P para PEG 400), seguidas da inicial e concentração de crospovidona (C) (por exemplo, K_{24,7}C_{0,3} ou P_{24,7}C_{0,3}). Os *pellets* convencionais, por não apresentarem em sua composição o SNV, foram designados pela letra C (convencional) seguida pela inicial e concentração de crospovidona (por exemplo, CC_{25,5}). A quantidade de CMC para todas as formulações equivaleu ao necessário para atingir 100 % (por exemplo, na formulação K_{24,7}C_{0,3}, a quantidade de CMC equivale a 75 %).

3.6.2 Preparação dos *pellets* com FELO

Na segunda etapa do estudo, os *pellets* foram preparados seguindo o delineamento experimental MSR, conforme descrito na seção 3.5.2, utilizando a infraestrutura do Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia da UFSC. A massa inicial dos componentes, por lote, foi de 25 g.

Para as formulações liquissólidas, obteve-se inicialmente a medicação líquida (ML), mediante a dispersão do fármaco FELO (concentrações definidas previamente) no SNV (Kolliphor® EL), utilizando *gral* e pistilo para a mistura, durante 3 min.

Após a incorporação do fármaco ao SNV, adicionou-se à ML o material carreador (CMC), misturando até completa homogeneização. Em seguida, adicionou-se o material de revestimento (crospovidona), homogeneizando-se por 9 minutos. Ao pó liquissólido obtido, foi adicionado o líquido de granulação (solução de copovidona a 1 %).

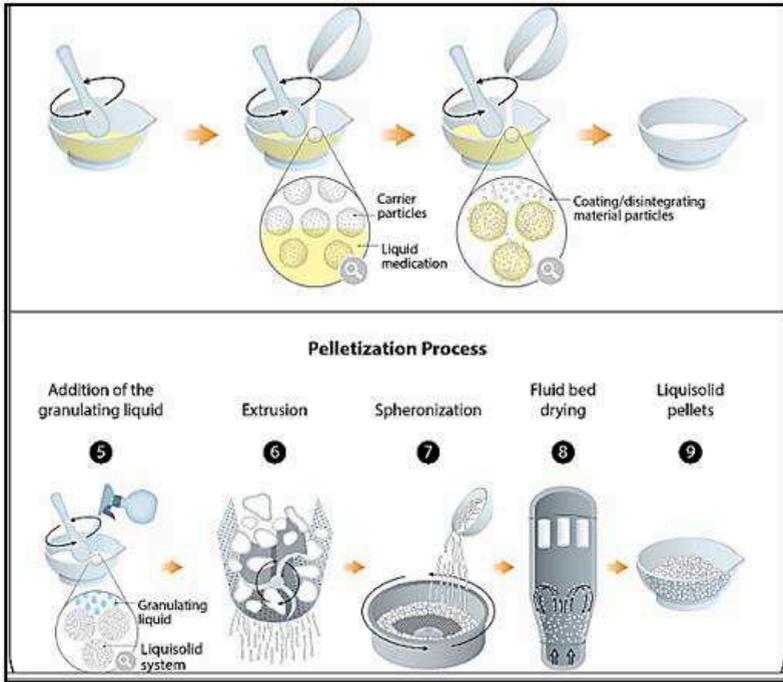
A massa úmida foi extrusada utilizando um granulador rotativo (Fabbe, Brasil) com tamanho de malha de 2 mm. Os extrusados úmidos foram transferidos para um esferonizador (equipamento fabricado localmente), equipado com placa de fricção transversal, durante 3 minutos, com a obtenção de *pellets* visivelmente esféricos.

Por fim, os *pellets* foram secos em leito fluidizado (Mini Coater Drier -2, Caleva, Inglaterra) por 10 minutos, a uma temperatura de 60 °C.

As formulações sem Kolliphor® EL foram preparadas por método semelhante, porém sem adição do SVN, e denominadas de *pellets* convencionais. Os *pellets* secos foram tamisados e a fração útil (1,4 a 2,0 mm) foi separada para as análises.

As formulações foram designadas pelas letras iniciais e concentrações de fármaco (F), de Kolliphor® EL (K) e de crospovidona (C). A quantidade de CMC, para todas as formulações, equivaleu ao necessário para atingir 100 %.

Figura 15. Esquemática do método de produção dos *pellets* liquissólidos.



Fonte: PEZZINI et al., 2016.

3.7 Caracterização dos *pellets*

3.7.1 Determinação do rendimento do processo

A fim de se obter o rendimento do processo, comparou-se a massa total dos componentes secos, em gramas, do lote de cada formulação no início do processo e a massa resultante, em gramas, dos *pellets* obtidos após processo de secagem. Foi avaliado o rendimento total (RT) e o rendimento da fração útil (RU), determinada após a separação da faixa granulométrica definida.

Os rendimentos foram calculados conforme as equações 9 e 10, sendo expressos em percentuais.

$$RT (\%) = \frac{\text{Massa final dos pellets}}{\text{Massa inicial dos pellets}} \times 100 \quad (9)$$

$$RU (\%) = \frac{\text{Massa final da RU (g)}}{\text{Rendimento total dos pellets (g)}} \times 100 \quad (10)$$

3.7.2 Análise morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A avaliação da morfologia da superfície externa dos *pellets* foi realizada somente na primeira etapa de estudo, para *pellets* sem a presença do fármaco modelo, em um microscópio eletrônico de varredura Jeol JSM 6701F (Japão). As amostras foram revestidas com uma fina camada de ouro (Denton Vacuum Desk V, Japão) antes das análises. As formulações foram analisadas utilizando uma tensão de aceleração de 10 KV e aumento das imagens de 33, 250 e 200x.

3.7.3 Microscopia ótica

A avaliação da morfologia dos *pellets* contendo felodipino na segunda etapa do estudo foi realizada com auxílio de haste de altura regulável com uma câmera acoplada a 4 cm da base, com aumento de quatro vezes. As formulações foram dispostas em placa de Petri de fundo preto e as imagens foram capturadas.

3.7.4 Avaliação da quantidade de líquido de granulação

A quantidade de líquido de granulação (água destilada) requerida foi avaliada na primeira parte do estudo, para *pellets* das matrizes experimentais de mistura. A quantidade é apresentada em gramas, para um total de 50 g de formulação.

3.7.5 Determinação do teor de umidade

Para determinar o teor de umidade (TU) presente nas formulações, após secagem, utilizou-se uma balança termogravimétrica de infravermelho (MB45 Moisture Analyzer, Ohaus, EUA).

A análise foi realizada submetendo os *pellets* a uma temperatura de 105 °C, sendo a massa dessas formulações monitorada em tempo real. As amostras foram consideradas totalmente secas quando a variação de massa dos *pellets* se manteve abaixo de 1 mg, por um tempo de 20 segundos. A partir disso, o teor de umidade foi calculado como a variação percentual da massa dos *pellets* antes e após o aquecimento (n = 3).

3.7.6 Determinação do tamanho de partícula e distribuição granulométrica

A granulometria dos *pellets*, para ambas as etapas de estudo, foi determinada pela tamisação sequencial manual, com tamises previamente selecionados, realizando movimentos sequenciais vibracionais durante 10 minutos. O tamanho de partícula (TP) e a distribuição granulométrica (DTP) da fração útil foi determinado pelo método dos probitos (PASQUALOTTO *et al.*, 2005), a partir do cálculo da fração retida (FR) e da fração acumulada (FA).

Para formulações produzidas sem o fármaco, a fração útil foi de 0,5 a 1,18 mm e para as formulações contendo o FELO foi de 1,4 a 2,0 mm. A diferença na faixa de fração útil se deve à diferença de abertura de malha do extrusor (1 mm e 2 mm, respectivamente).

3.7.7 Determinação das densidades aparente e compactação

As densidades aparente e de compactação foram determinadas por medição volumétrica, de acordo com a Farmacopeia Europeia (2002). Para a densidade aparente (ρ_a) uma massa conhecida de *pellets* foi adicionada em uma proveta graduada de 10 mL, mantida em repouso para determinação visual do volume aparente. A densidade aparente foi calculada pela relação massa/volume (n = 6), conforme equação 11.

$$\rho_a \left(\frac{g}{mL} \right) = \frac{\text{massa (g)}}{\text{volume aparente (mL)}} \quad (11)$$

A densidade de compactação (ρ_c) foi calculada utilizando as mesmas amostras utilizadas na determinação da densidade aparente, acoplado a proveta de 10 mL contendo a amostra a um volúmetro de compactação (Copley JV1000, Reino Unido), programado para executar 1250 compactações (Farmacopeia Europeia, 2002). A densidade de

compactação das formulações foi determinada através da relação massa/volume ($n = 6$) conforme equação 12.

$$\rho_c \left(\frac{g}{mL} \right) = \frac{\text{massa (g)}}{\text{volume compactado (mL)}} \quad (12)$$

3.7.8 Determinação da densidade real

A densidade real (ρ_r) das formulações de *pellets* foi determinada apenas na primeira parte do estudo, referente aos *pellets* sem o FELO, através do deslocamento de gás hélio. Para tal, foi utilizado o picnômetro AccuPycII 1340 (Micromeritics Instrument Corporation, EUA).

Os *pellets* foram previamente pesados e dispostos em uma cápsula de aço inoxidável e o gás hélio foi bombeado através dos espaços existentes entre as partículas, com vazão de 2,2 kg/cm². A diferença de pressão ocasionada pelo deslocamento de ar na passagem do gás hélio foi utilizada como meio para o cálculo de densidade, expresso como a média ($n = 10$) da mesma amostra.

3.7.9 Determinação do índice de Carr e razão de Hausner

O índice de Carr (IC) e razão de Hausner (RH) foram calculados empregando os valores das densidade aparente e de compactação. O IC (CARR, 1965) exprime a capacidade de compressibilidade e o indicativo de fluxo de um pó ou granulado, sendo calculada através da equação 13.

$$IC (\%) = \frac{(\rho_t - \rho_b)}{\rho_t} \times 100 \quad (13)$$

A razão de Hausner (HAUSNER, 1967), expressa a capacidade de compactabilidade e compressibilidade de um pó ou granulado, sendo calculada (equação 14) através da razão entre a densidade aparente e de compactação.

$$rH = \frac{\rho_t}{\rho_b} \quad (14)$$

3.7.10 Determinação do ângulo de repouso estático

O ensaio foi realizado em um aparato desenvolvido localmente (Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia, UFSC, Brasil) conforme figura 16. Consiste em um funil de aço inoxidável (diâmetro superior: 3,4 cm, diâmetro inferior: 0,7 cm, altura: 2,3 cm) acoplado a uma base de altura variável, de onde os *pellets* fluem até alcançar a base. A extremidade inferior do funil foi fixada a cerca de 4 cm da base a fim de diminuir a aceleração das partículas e possibilitar a formação do cone.

A determinação do ângulo de repouso foi conduzida em ambiente com umidade e luminosidade controlada, 30 % e 35 lux, respectivamente, com auxílio de um desumidificador de ambiente e um luxímetro. Foram adicionados ao funil 8,5 mL de amostra, mantendo a porção inferior do funil fechada. Após completo preenchimento, deixou-se a amostra escoar livremente até atingir a base inferior.

As imagens foram captadas em fundo negro, com o auxílio de uma câmera digital fixada paralelamente à base, e analisadas utilizando o *software* Size Meter 1.1 (LCP, UFSC / CTC/ EQA, Brasil). A partir disso, o ângulo de repouso (AoR) foi calculado conforme a equação 15 e expresso como a média de 6 determinações (BERINGHS et al., 2015).

$$AoR (^{\circ}) = \text{Cotangente} \frac{\text{Altura}}{\text{Raio}} \quad (15)$$

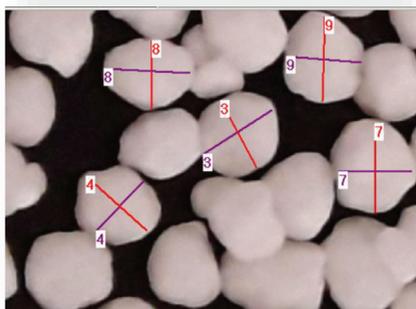
Figura 16. Aparato para determinação do ângulo de repouso estático (AoR).



3.7.11 Determinação do índice de esfericidade

O índice de esfericidade (IE) foi utilizado como mecanismo para estimar a esfericidade dos *pellets*, empregando para o cálculo o diâmetro de Feret e o diâmetro perpendicular (SANTOS et al., 2006; TSUBAKI et al., 1979; PODCZECK et al., 1999). Imagens foram capturadas por um microscópio óptico (SMZ – 168, Motic, China), através de uma câmera fotográfica (Moticam 10M, Motic, China) acoplada. Com auxílio do *software* Size Meter 1.1 (LCP, UFSC / CTC / EQA, Brasil), foram traçados a altura e o diâmetro (figura 16) de um total de 50 partículas por formulação (HANAFI E WONG, 2015) e o índice de esfericidade calculado.

Figura 17. Ilustração para determinação do índice de esfericidade dos *pellets*.



Fonte: Elaborada pelo autor (2018).

3.7.12 Teste de friabilidade

O teste de friabilidade (FR) foi realizado para os *pellets* obtidos na primeira etapa do estudo (sem o fármaco). Cerca de 1 g de *pellets* (n =3) foram transferidos para um friabilômetro (Nova Ética, 300, Brasil) juntamente com 20 esferas de vidro (4 mm de diâmetro). O teste foi conduzido por 4 minutos a 25 rpm. Posteriormente, as esferas de vidro foram removidas e a amostra foi tamisada em um tamis de malha de 250 μm . A friabilidade foi determinada como a porcentagem de perda de massa (GABER; NAFEE; ABDALLAH, 2015).

3.7.13 Doseamento

O teor de FELO nas formulações produzidas na segunda parte do estudo foi determinado triturando os *pellets* previamente com auxílio de gral e pistilo de vidro. A partir do pó triturado, pesou-se o equivalente a 10 mg de FELO para cada formulação e dissolveu-se em metanol grau CLAE, em um balão de 50 mL. Deixou-se no banho de ultrassom por 15 minutos e após completou-se o volume. Uma alíquota de 1 mL foi coletada e adicionada em um balão de 10 mL, mantida em banho de ultrassom por 15 minutos, completando-se o volume com metanol. Posteriormente, as amostras foram filtradas e quantificadas utilizando o equipamento e a metodologia descritos nas seções 3.2 e 3.3, respectivamente.

3.7.14 Perfil de dissolução

O estudo do perfil de dissolução foi realizado nas formulações de *pellets* liquissólidos e convencionais contendo o fármaco modelo FELO (10 mg) realizado na segunda parte do trabalho. O ensaio foi conduzido no aparato USP II (Varian VK 7000, EUA), em triplicata, empregando como meio de dissolução 900 mL de HCl 0,1 N, 1% lauril sulfato de sódio (LSS), pH 1,2 (m/v), sem reposição de meio, mantido sob agitação a 100 rpm, a 37 °C. O ensaio foi realizado em condição *sink*, empregando um método não farmacopeico (PEZZINI et al.,2016).

Em tempos pré-estabelecidos, alíquotas de 4 mL foram coletadas e filtradas em membrana de poliamida de 0,45 µm (Millipore, EUA), diluídas na proporção de 1:1 (v/v) em metanol grau CLAE e quantificadas por CLAE como descrito nas seções 3.2 e 3.3. A porcentagem de fármaco liberada (Q%) em função do tempo (10, 20, 40, 60, 90 e 120 min) foi determinada.

3.8 Estudo da solubilidade do fármaco puro e da medicação líquida no meio de dissolução

O estudo de solubilidade do fármaco puro, bem como da medicação líquida (ML), composta por fármaco + SNV, foi realizado mantendo as mesmas proporções presentes na formulação dos *pellets*.

Em gral de vidro, adicionou-se o equivalente a 30 mg de FELO e quantidades de SNV correspondentes a cada formulação de *pellets*, procedendo a homogeneização por 2 minutos. A ML foi transferida para Erlenmeyers de 25 mL e adicionados 20 mL de meio HCl 0,1 N 1 % LSS

pH 1,2. Os Erlenmeyers foram cobertos com papel alumínio e mantidos em uma incubadora Skaher (NT-715, Nova Técnica) com plataforma de agitação a 240 rpm, a uma temperatura de 37 °C, por 12 horas. O tempo máximo de 12 horas foi estabelecido com base em ensaios preliminares, onde foi observado que após esse tempo começa a ocorrer degradação do fármaco.

Alíquotas de 1 mL foram coletadas nos tempos de 60 e 720 minutos, filtradas em membrana de poliamida de 0,45 µm (Millipore, EUA), diluídas 20 vezes em metanol grau CLAE e quantificadas por CLAE, conforme descrito nas seções 3.2 e 3.3 respectivamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

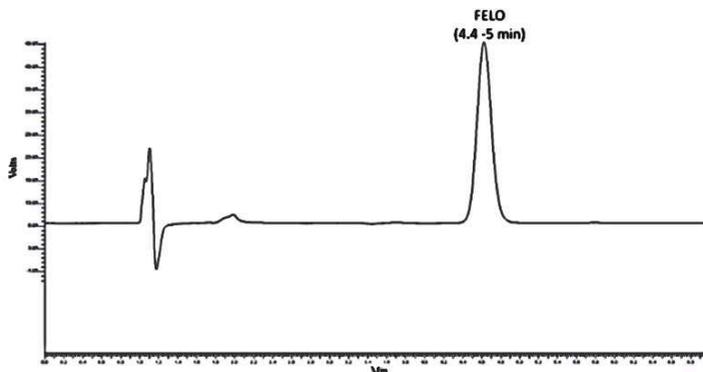
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Validação da metodologia analítica

Para pesquisa e desenvolvimento, bem como para o controle de qualidade de medicamentos, a obtenção de uma metodologia analítica confiável, sensível, robusta e reprodutível é de extrema importância. Neste trabalho, a metodologia analítica foi adaptada de um estudo realizado por Cardoza e Amin (2002), portanto apenas alguns parâmetros foram adotados para a validação da metodologia conforme preconizado pelo órgão nacional pela RDC nº 166 (ANVISA, 2017) e internacional (ICH, 2005).

Ao relacionar os resultados obtidos por CLAE experimentalmente com dados da literatura, foi constatado que o método está em concordância com o descrito por Cardoza e Amin (2002). A figura 18 mostra o cromatograma obtido para o FELO, apresentando uma linha de base estável e sem ruídos e o pico referente ao fármaco, como pico único, simétrico e agudo, tendo um tempo de retenção entre 4,4 a 5 minutos.

Figura 18. Cromatograma obtido por CLAE para a quantificação do FELO.



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.1.1 Linearidade

De acordo com a RDC nº 166 (ANVISA, 2017), a linearidade de um método analítico deve ser demonstrada por meio da capacidade de se obter respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração do

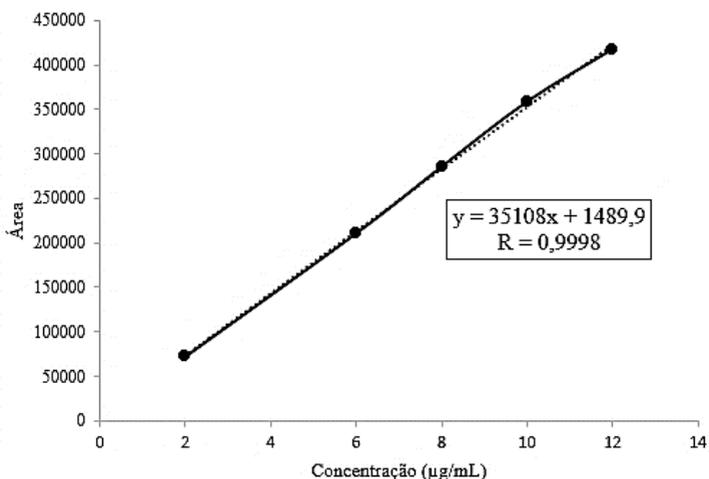
composto desejado. Para tal, essa relação deve ser linear e ser avaliada em toda a faixa estabelecida pelo método aplicado.

Dessa forma, para determinar a linearidade do método, são construídas curvas analíticas com diferentes concentrações do analito, correlacionando com a área do pico identificada. Com a curva analítica se determina o coeficiente de correlação (R) por meio da regressão linear, o qual indica a linearidade do método. Assim, para métodos analíticos um método é considerado linear quando $R \geq 0,99$ (ANVISA, 2017).

Para o fármaco modelo utilizado neste trabalho, foi preparada uma curva analítica em concentrações de 2 – 12 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 19), utilizada para o ensaio do perfil de dissolução, e uma segunda curva analítica de 50 – 200 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 20), utilizada para o ensaio de solubilidade da ML no meio de dissolução.

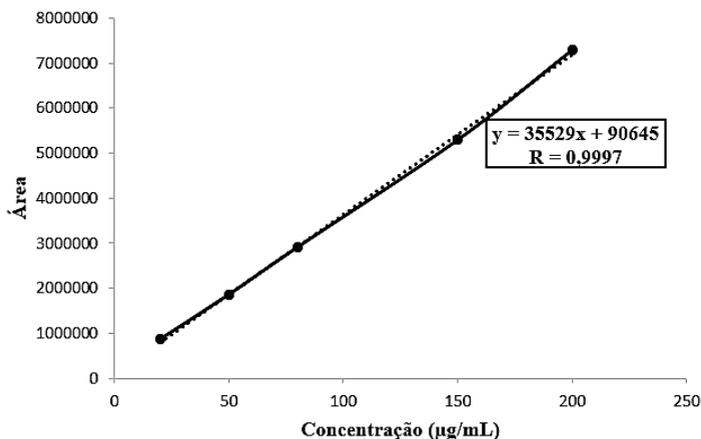
Devido à utilização de excesso de fármaco no ensaio de solubilidade da ML no meio de dissolução foi necessário realizar uma segunda curva analítica, a fim de manter a precisão do método de quantificação (Figura 20).

Figura 19. Curva analítica obtida para o método de quantificação do FELO por CLAE, para o ensaio de dissolução.



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Figura 20. Curva analítica obtida para o método de quantificação do FELO por CLAE, para o ensaio de solubilidade da medicação líquida.



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Para ambas as curvas analíticas foram obtidos valores de coeficiente de correlação (R) superiores a 0,99, indicando adequada linearidade do método empregado.

4.1.2 Limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ)

O limite de detecção foi calculado mediante os dados obtidos através da curva analítica, refletindo a concentração mínima do analito capaz de gerar uma resposta. Define-se o limite de detecção como a concentração necessária para que haja elevação do sinal ruído 3 vezes maior do que a linha de base (ANVISA, 2017). O LD encontrado para o FELO foi de 0,86 µg/mL para a curva realizada para o ensaio de dissolução e de 16,2 µg/mL para a curva realizada para o ensaio de solubilidade.

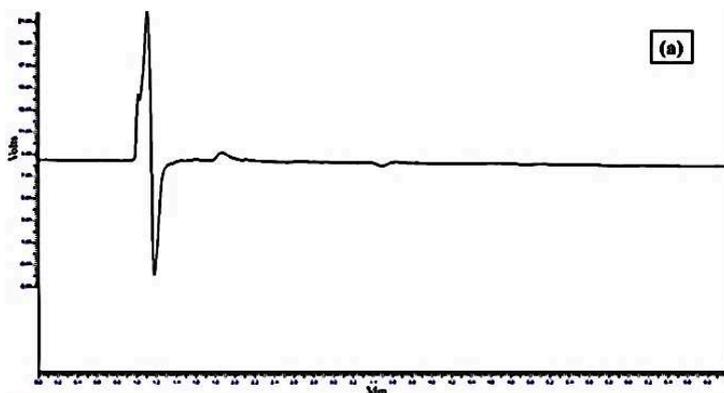
Por sua vez, o limite de quantificação, também calculado utilizando a curva analítica, determina a concentração necessária capaz de gerar uma resposta analítica com precisão e exatidão. Para tal, o LQ representa uma concentração capaz de produzir elevação do sinal ruído 10 vezes maior que a linha de base (ANVISA, 2017). O LQ encontrado para o FELO foi de 1,60 µg/mL para a curva realizada para o ensaio de dissolução e de 18,47 µg/mL para a curva realizada para o ensaio de solubilidade.

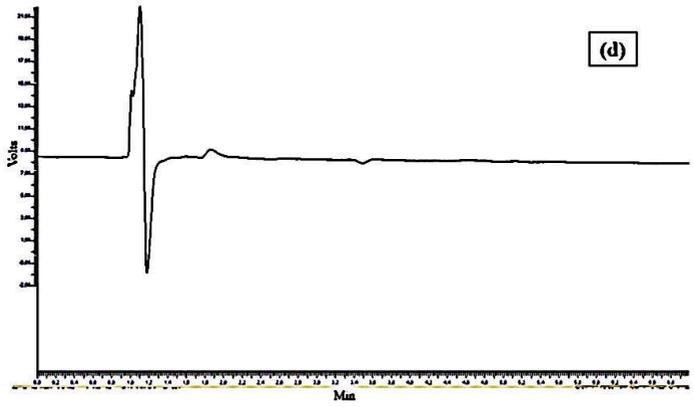
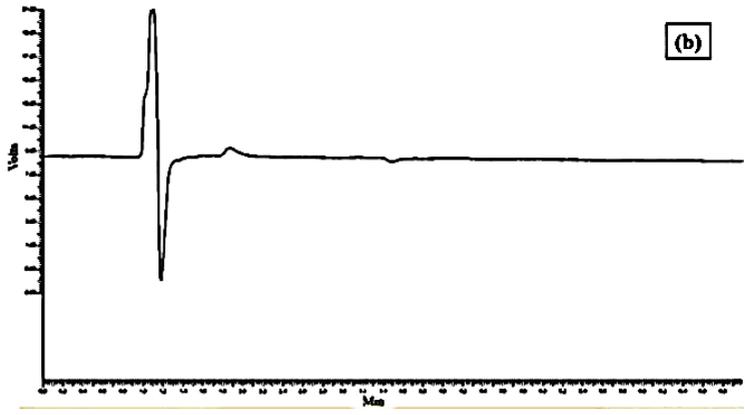
4.1.3 Seletividade

A seletividade de um método analítico está relacionada à sua capacidade de identificar ou quantificar um analito de interesse, estando na presença de componentes da amostra tais como os excipientes utilizados. Desse modo, a seletividade do método foi avaliada realizando a quantificação dos excipientes (Kolliphor® EL, PEG 400, CMC e crospovidona) de forma isolada, diluídos em metanol e analisados por CLAE conforme seções 3.2 e 3.3.

Os cromatogramas referentes aos excipientes demonstraram a ausência de pico no decorrer do tempo de eluição cromatográfica (7 minutos). Ao observar os cromatogramas da figura 21 para Kolliphor® EL (**a**), PEG 400 (**b**), CMC (**c**) e crospovidona (**d**), nota-se apenas o pico referente ao volume morto da fase móvel, com linha de base estável e sem muitos ruídos, indicando que o método foi seletivo para o FELO.

Figura 21. Cromatogramas obtidos para soluções de Kolliphor® EL (**a**), PEG 400 (**b**), CMC (**c**) e crospovidona (**d**), utilizando o método para quantificação do FELO.





Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

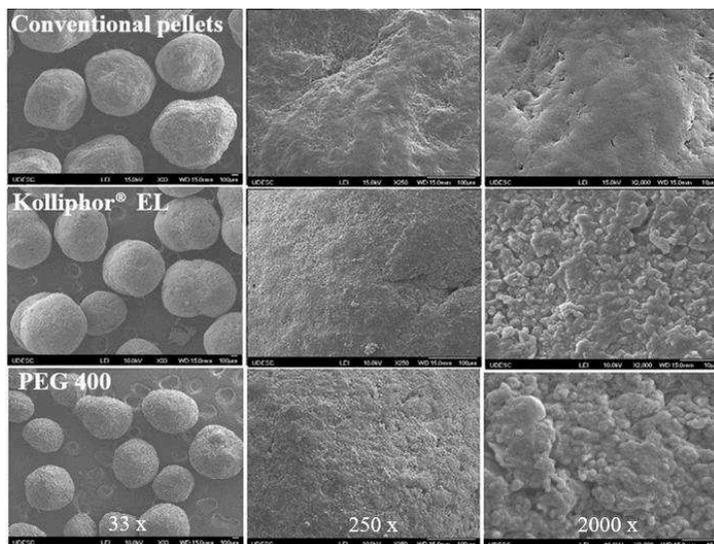
4.2 Caracterização dos *pellets* sem felodipino (FELO)

4.2.1 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

O aspecto da superfície dos *pellets* pode impactar sobre o fluxo das partículas. Ao analisar as micrografias dos *pellets* liquissólidos e convencionais (Figura 22) foi observado que os mesmos apresentaram morfologia esférica, tal como esperado para essa forma farmacêutica, indicando adequada escolha das variáveis de formulação e de processo no preparo por extrusão-esferonização. Com um aumento de 2000 vezes, nota-se que a superfície dos *pellets* convencionais (Figura 22; primeira linha) apresentou-se mais lisa quando comparada aos *pellets* liquissólidos (Figura 22; segunda e terceira linhas). Esse fato pode estar relacionado à alta concentração do agente de revestimento crospovidona nestas formulações, que, ao se depositar sobre as partículas de CMC, gera aspecto seco e promove aumento da rugosidade dos *pellets*, sem, entretanto, prejudicar a esfericidade.

Pode-se observar, ainda, que as formulações preparadas com Kolliphor® EL apresentaram-se menos esféricas e, em alguns casos, as partículas apresentam a forma de halter (intermediário entre extrusados e *pellets*). O mecanismo aqui envolvido na transformação dos extrusados de em *pellets* parece seguir aquele descrito por Baert (1993) em que, após a quebra dos extrusados, haveria a formação de um produto intermediário na forma de um halter. Isso provavelmente é resultante da menor plasticidade e maior elasticidade do Kolliphor® EL, que resulta em efeito borracha quando em contato com a água (DONG et al., 2004). Entretanto, um aumento do tempo de esferonização pode levar ao desaparecimento dessas formas intermediárias. Esse efeito não é percebido nos *pellets* liquissólidos com PEG 400, cuja morfologia mais esférica e sem a presença de formas de halter ao fim do processo de esferonização pode ser explicado pela maior capacidade plastificante desse SNV.

Figura 22. Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura para *pellets* convencionais (primeira linha; CC_0), *pellets* liquissólidos com Kolliphor® EL (segunda linha; $K_{31.1}C_{41.9}$) e *pellets* liquissólidos com PEG 400 (terceira linha; $P_{31.1}C_{41.9}$), nos aumentos de 33, 250 e 2000x (colunas um, dois e três, respectivamente).



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.2.2 Delineamento experimental de mistura

Os gráficos resultantes desse planejamento experimental são triangulares, apresentados na forma de contorno, cujas cores quentes (vermelho – amarelo) representam as áreas de maior influência e as cores frias (azul e verde) representam áreas de menor influência dos fatores sobre a resposta. A presença de superfície curva é indicativa de interação entre os componentes e a sua ausência resulta em gráficos com superfície unidirecional (SCHEFFÉ, 1958). As respostas obtidas para as formulações de ambas as matrizes experimentais encontram-se descritas na tabela 11. A análise estatística para todas as respostas, de ambas as matrizes experimentais (Kolliphor® EL ou PEG 400), mostrou adequação da precisão (> 4) e sem falta de ajuste (LOF não significativo; $p > 0,05$). Também foram observados excelentes coeficientes de correlação R^2 ($> 0,70$) indicando a robustez dos modelos matemáticos obtidos. Os dados encontram-se descritos mais adiante (tabelas 12,13 e 15).

Tabela 11. Repostas obtidas para as formulações das matrizes com Kolliphor® EL e PEG 400: quantidade de líquido de granulação requerida (LG), teor de umidade (TU), tamanho de partícula (TP), dispersão do tamanho de partícula (DTP), densidade aparente (ρ_a), densidade de compactação (ρ_c) e densidade real (ρ_r), índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH), ângulo de repouso (AoR), índice de esfericidade (IE) e friabilidade (FR).

<i>Form*</i>	LG (g)	TU (%)	TP (μm)	DTP (μm)	ρ_a (g/cm^3)	ρ_c (g/cm^3)	ρ_r (g/cm^3)	IC (%)	RH	AoR ($^\circ$)	IE	FR (%)
<i>K_{24,7} C_{0,3}</i>	28,4	2,66	822,57	158,73	0,53	0,55	1,39	4,44	1,05	25,33	0,93	1,21
<i>K_{31,1} C_{41,9}</i>	35,2	6,91	673,68	357,14	0,53	0,55	1,28	3,51	1,04	25,00	0,95	3,16
<i>C C₀</i>	72,4	2,36	895,84	82,64	0,82	0,86	1,40	3,95	1,04	18,46	0,92	1,65
<i>C C_{25,5}</i>	70,6	7,87	506,51	142,86	0,60	0,65	1,45	6,86	1,07	22,54	0,93	1,49
<i>K_{24,7} C_{0,3}</i>	36,7	4,50	788,23	161,29	0,56	0,59	1,44	4,34	1,05	22,86	0,91	1,99
<i>K_{31,1} C_{41,9}</i>	38,2	7,46	605,60	238,10	0,50	0,52	1,26	4,73	1,05	24,65	0,88	1,35
<i>CC_{50,3}</i>	62,1	9,18	510,93	142,86	0,46	0,49	1,39	6,02	1,06	20,96	0,92	0,96
<i>K_{31,1} C_{41,9}</i>	39,2	6,85	539,56	256,41	0,48	0,52	1,29	6,38	1,09	24,42	0,93	2,37
<i>K₄₀ C₀</i>	23,5	2,64	622,65	500,00	0,52	0,55	1,33	6,20	1,07	34,00	0,87	0,27
<i>P_{24,7} C_{0,3}</i>	38,2	5,65	734,31	196,8	0,61	0,62	1,43	2,99	1,03	25,32	0,91	1,21
<i>P_{31,1} C_{41,9}</i>	42,2	8,85	506,51	222,22	0,51	0,52	1,28	3,64	1,04	27,79	0,94	0,95

<i>C C₀</i>	72,4	2,36	895,84	82,64	0,82	0,86	1,40	3,95	1,04	18,46	0,92	1,65
<i>C C_{25,5}</i>	70,6	7,87	506,51	142,86	0,60	0,65	1,45	6,86	1,07	22,54	0,93	1,49
<i>P_{24,7} C_{0,3}</i>	40,2	4,37	1049,53	263,16	0,61	0,63	1,42	3,26	1,03	25,98	0,89	1,62
<i>P_{31,1} C_{41,9}</i>	39,9	7,96	493,96	243,92	0,55	0,57	1,29	3,34	1,03	24,65	0,92	1,84
<i>C C_{50,3}</i>	62,1	9,18	510,93	142,86	0,46	0,49	1,39	6,02	1,06	20,96	0,92	0,96
<i>P_{31,1} C_{41,9}</i>	46,9	8,86	457,61	243,9	0,50	0,51	1,29	3,00	1,04	24,46	0,93	2,37

*Form = Formulação

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.2.2.1 Quantidade de líquido de granulação requerida (LG)

A quantidade de líquido de granulação incorporada ao sistema é uma das variáveis de produção que mais afeta o tamanho de partícula dos *pellets* (GAO et al., 2013; SANTOS et al., 2004), justificando a sua avaliação. A adequada umectação da mistura de pó leva à obtenção de uma massa plástica, coesiva e com suficiente lubrificação, o que permite realizar as operações de extrusão e esferonização. Segundo a teoria de Koester e Thommes, na produção clássica de *pellets* por extrusão-esferonização, é necessário que essa massa tenha adequada plasticidade para que, durante a esferonização, os extrusados úmidos sejam transformados em estruturas intermediárias (halter) até que haja deformação suficiente para a ruptura e transformação em esfera com alta coesão (KOESTER; THOMMES, 2010).

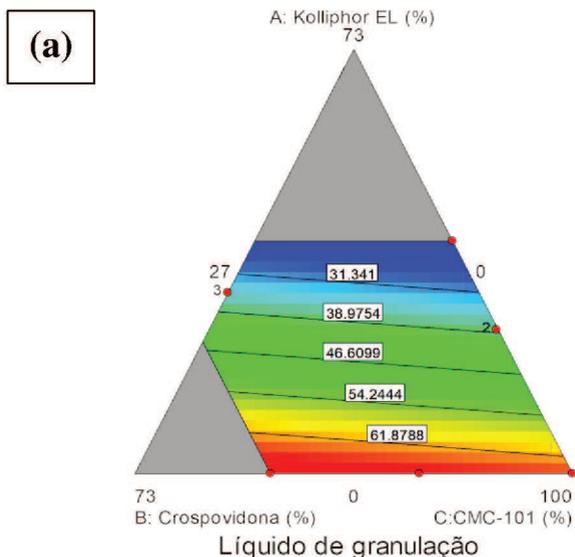
No presente estudo, foi observado que as formulações de *pellets* liquissólidos necessitaram de menores quantidades de líquido de granulação quando comparados aos *pellets* convencionais. Isto pode beneficiar a produção de *pellets* liquissólidos contendo fármacos sensíveis à água, além de reduzir o tempo de secagem na etapa final de produção.

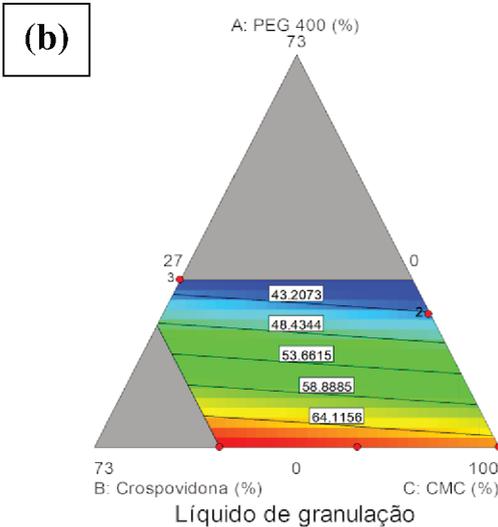
A quantidade de líquido de granulação necessária para a produção dos *pellets* liquissólidos foi semelhante para ambos os SNV, com valores entre 23,5 e 72,4 g para Kolliphor® EL e 38,2 e 72,4 g para PEG 400 (Tabela 11). Entretanto, cabe salientar que os *pellets* contendo PEG 400 apresentaram tendência a formar aglomerados durante a esferonização, principalmente em elevadas concentrações desse SNV, de tal forma que a formulação com 40 % ($P_{40}C_0$, quantidade de líquido de granulação de 23,14 g) não foi viável e foi retirada da matriz experimental. Isso se deve provavelmente ao caráter altamente higroscópico do PEG 400 (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), visto que a formulação contendo o mesmo teor de Kolliphor® EL ($K_{40}C_0$) e mesma quantidade de líquido de granulação foi produzida com adequada morfologia e tamanho de partícula.

A análise estatística da influência dos três fatores de formulação estudados sobre a resposta líquido de granulação (LG), para as duas matrizes experimentais, encontra-se nas tabelas 12 e 13. A análise da variância (ANOVA) mostra que todos os fatores estudados influenciaram na quantidade requerida de líquido de granulação ($p < 0.05$), com modelo matemático apresentando-se linear. Quanto maior o teor de SNV, menor é a quantidade de líquido necessária para atingir o ponto adequado de

plasticidade (Figura 23). Isso pode ser constatado pelo valor negativo dos coeficientes estimados (-13.97 para o Kolliphor®EL e -0.18 para o PEG 400, respectivamente; tabelas 12 e 13) e também pelas cores frias observadas nos gráficos. Ao contrário, quanto maior o teor de crospovidona e de CMC, maior é a quantidade de líquido de granulação necessária, devido à elevada ASE desses componentes. Não foi observada interação entre os fatores, indicando que cada componente influencia de forma independente dos demais, o que também pode ser evidenciado pelas linhas paralelas e unidirecionais no gráfico da figura 23.

Figura 23. Influência dos três fatores sobre a resposta líquido de granulação (LG) para formulações da matriz experimental com Kolliphor® EL (a) e PEG 400 (b).





Fonte: Design Expert 7.0.0.

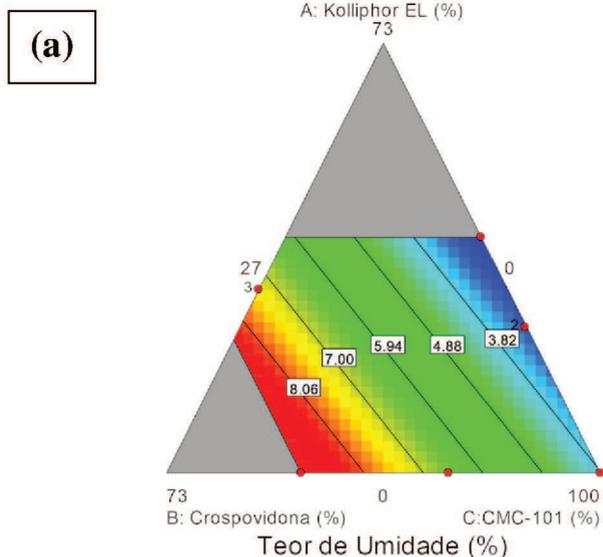
4.2.2.2 Teor de umidade

O teor de umidade dos *pellets* pode impactar no processo de produção, nas propriedades mecânicas e no fluxo das partículas, bem como interferir na estabilidade do produto final. A ANOVA mostrou que o modelo matemático foi significativo e linear para essa resposta, para ambas as matrizes, com valor de $p = 0.0018$ para a matriz com Kolliphor® EL (Tabela 12) e $p = 0.0085$ para a matriz com PEG 400 (Tabela 13), sendo que todos os fatores influenciaram positivamente. A maior influência do teor de PEG 400 (coeficiente estimado 5,35, Tabela 13) em comparação ao teor de Kolliphor® EL (coeficiente estimado 1,59, Tabela 12) se deve às características altamente higroscópicas daquele SNV. Entretanto, entre os fatores estudados, a concentração de crospovidona teve a maior influência sobre o teor de umidade dos *pellets* (coeficiente estimado >11), apresentando um teor de umidade de 9,18 para a formulação $CC_{50.3}$ (Tabela 11). Esse fato pode ser atribuído às propriedades da crospovidona, tais como baixa granulometria ($< 50 \mu\text{m}$) (FARMACOPEIA EUROPEIA 6.0) e elevada capacidade absorviva, devido à sua porosidade e alta atividade capilar, impactando em elevado teor de umidade (HIEW et al., 2016; LU et al., 2017).

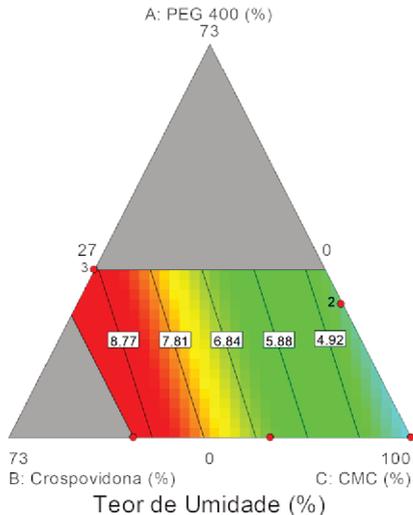
Ao observar a figura 24 (a e b), fica evidente o aumento no teor de umidade à medida em que se tem incremento no teor de crospovidona, conforme visualizado pelas cores quentes no gráfico.

Os valores mínimos e máximos observados foram de 2,64 ($K_{40}C_0$) e 9,18 ($CC_{50,3}$). Por outro lado, observa-se na tabela 11 um menor teor de umidade quando se tem alto teor de Kolliphor® EL associado a baixo teor de crospovidona ($K_{40}C_0$, 2,64; $K_{24,7}C_{0,3}$, 2,66). Entretanto, não existe na literatura valores máximos referentes ao teor de umidade para *pellets* convencionais e liquissólidos.

Figura 24. Influência dos três fatores sobre a resposta teor de umidade para formulações da matriz com Kolliphor® EL (a), e com PEG 400 (b).



(b)



Fonte: Design Expert 7.0.0.

4.2.2.3 Análise granulométrica

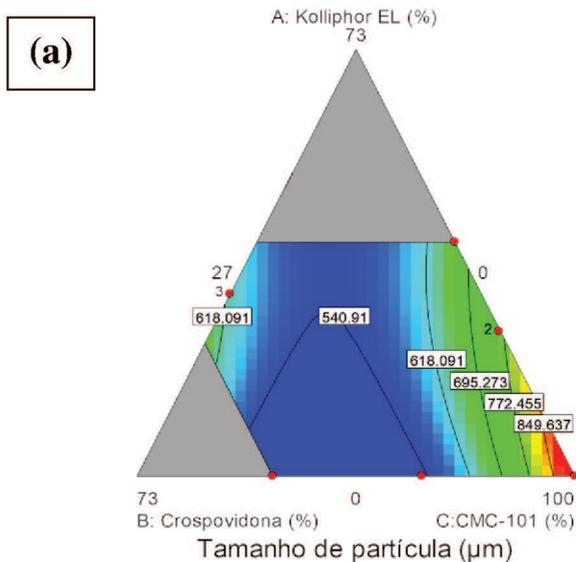
Para todas as formulações, a faixa granulométrica separada para análise foi de 0,5 a 1,18 mm, com o intuito de diminuir a interferência de diferentes áreas superficiais nas caracterizações, possibilitando uma comparação mais fidedigna entre as formulações. O tamanho de partícula próximo à abertura de malha do extrusor (1 mm), especialmente para as formulações contendo alto teor de CMC e baixo teor de croscovidona, é uma das evidências de que as formulações foram preparadas de forma adequada. Devido às excelentes propriedades coesivas da CMC (SANTOS et al., 2006; DUKIĆ-OTT et al., 2009; SONAGLIO et al., 2012), quando seus teores são elevados, a distribuição do tamanho dos *pellets* apresenta-se uniforme e o diâmetro se aproxima daquele do extrusado.

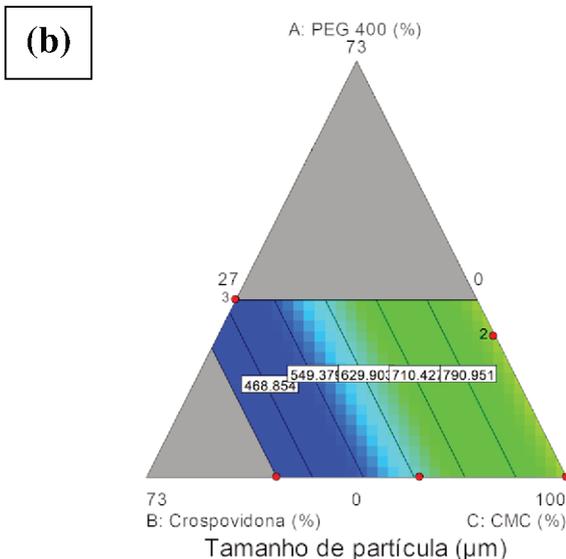
O tamanho de partícula (TP) das formulações aumentou com o incremento no teor dos SNV, mas reduziu com o aumento do teor de croscovidona e diminuição do teor de CMC.

O modelo para esta resposta foi significativo e quadrático ($p < 0.05$; Tabela 12) para a matriz do SNV Kolliphor® EL. Para esta matriz, observou-se interação significativa entre as concentrações de

crospovidona e de CMC, constatada pela curvatura no gráfico da Figura 25a e pelos valores da ANOVA (BC, coeficiente estimado = -1436.60; $p = 0.0106$; tabela 12). Um aumento no teor de crospovidona, atrelada à diminuição do teor de CMC, levou à redução do tamanho de partícula, o que também pode ser observado pelas cores frias do gráfico da figura 25a. Essa interação (BC) não foi observada para a matriz do PEG 400, sendo o modelo considerado significativo, mas linear ($p = 0.0238$; Tabela 13), conforme observado também pela superfície plana da figura 25b, indicando que os fatores crospovidona e CMC influenciam o tamanho de partícula individualmente.

Figura 25. Influência dos três fatores sobre a resposta tamanho de partícula (TP) para formulações da matriz experimental com Kolliphor® EL (a) e PEG 400 (b).

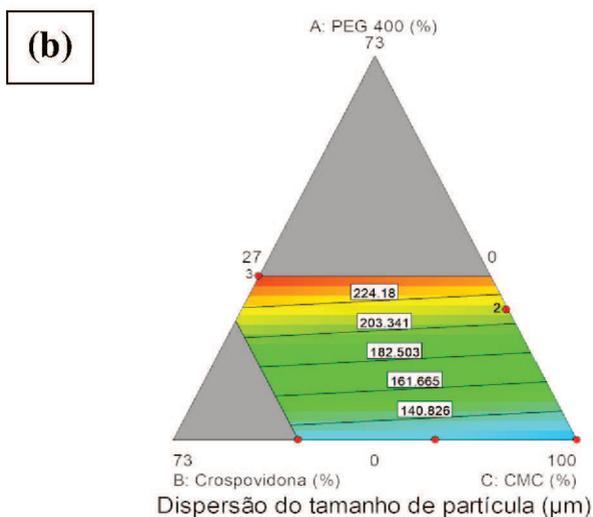
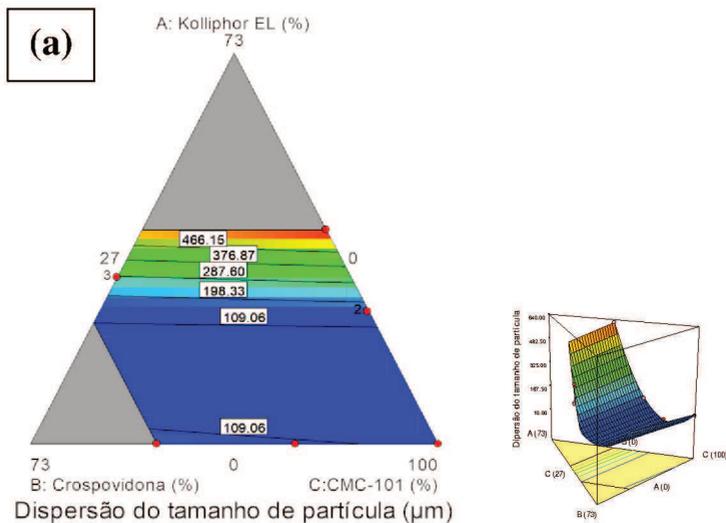




Fonte: Design Expert 7.0.0.

Observa-se, ainda, estreita dispersão do tamanho de partícula (DTP) para as formulações (Tabela 11), indicando a alta qualidade dos *pellets* obtidos por esse processo, quando comparado a outros métodos clássicos de obtenção de granulados (MULEY; NANDGUDE; PODDAR, 2016). O modelo para a resposta DTP foi significativo para as duas matrizes de SNV ($p < 0.05$), apresentando-se quadrático para a matriz com Kolliphor® EL (Tabela 12) e linear para a matriz com PEG 400 (Tabela 13). Para a matriz com PEG 400, o aumento no teor deste SNV e diminuição dos teores de crospovidona e CMC acarreta aumento na dispersão do tamanho de partícula (Figura 26b). No caso dos *pellets* da matriz com Kolliphor® EL, observa-se a presença de interações (AB e AC), indicando que o aumento do teor de Kolliphor® EL, concomitantemente à diminuição dos teores de crospovidona ou de CMC, resulta em maior dispersão das partículas (Figura 26a). Isto pode estar relacionado à presença de partículas menos esféricas, em formato intermediário de halter (Figura 22), juntamente com partículas mais arredondadas, conferindo valores de dispersão mais elevados. Devido à menor plasticidade e maior elasticidade do Kolliphor® EL (DONG et al., 2004), há necessidade de aumentar o tempo de esferonização para completar o processo de arredondamento das partículas, o que resultaria em formulações menos dispersas

Figura 26. Influência dos fatores sobre a resposta dispersão do tamanho de partícula (DTP) para formulações da matriz experimental com Kolliphor® EL (a) e PEG 400 (b). Para melhor visualização da interação na figura a, é também apresentado o gráfico em 3D.



Fonte: Design Expert 7.0.0.

Tabela 12. Análise de variância da matriz com Kolliphor® EL para as respostas líquido de granulação, teor de umidade, tamanho de partícula, e dispersão do tamanho de partícula para o delineamento de mistura.

Termo polinomial	Líquido de granulação (g) (modelo linear)		Teor de umidade (%) (modelo linear)		Tamanho de partícula (µm) (modelo quadrático)		Dispersão do tamanho de partícula (µm) (modelo quadrático)	
	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	Valor <i>P</i>	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>
Modelo	--	0,0008	--	0,0018	--	0,0077	--	0,0055
Mistura linear	--	0,0008	--	0,0018	--	0,0112	--	0,0056
A-Kolliphor®EL	-13,97	--	1,59	--	449,73	--	2717,30	--
B-Crospovidona	71,60	--	11,61	--	732,00	--	180,20	--
C-CMC-101	65,18	--	3,85	--	986,82	--	92,40	--
AB	--	--	--	--	--	--	-4009,85	0,0035
AC	--	--	--	--	--	--	-3664,70	0,0059
BC	--	--	--	--	-1436,60	0,0106	--	--
R²	0,9065		0,8793		0,8911		0,9565	
R²-ajustado	0,8753		0,8390		0,8257		0,9131	
Adeq precisão	12,808		10,965		11,121		14,664	
Falta de ajuste	0,1146		0,2459		0,3959		0,6854	

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Tabela 13. Análise de variância da matriz com PEG 400 para as respostas líquido de granulação, teor de umidade, tamanho de partícula, dispersão do tamanho de partícula e ângulo de repouso para o delineamento de mistura

Termo polinomial	Líquido de granulação (g)		Teor de umidade (%)		Tamanho de partícula (µm)		Dispersão do tamanho de partícula (µm)		Ângulo de repouso (°)	
	(modelo linear)		(modelo linear)		(modelo linear)		(modelo linear)		(modelo linear)	
	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	Valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>
Modelo	--	0,0058	--	0,0085	--	0,0238	--	0,0148	--	0,0246
Mistura linear	--	0,0058	--	0,0085	--	0,0238	--	0,0148	--	0,0246
A-PEG 400	-0,18	--	5,35	--	869,82	--	394,77	--	0,40	--
B-Crospovidona	70,91	--	11,44	--	205,64	--	134,65	--	0,61	--
C-CMC-101	66,08	--	3,95	--	871,48	--	119,99	--	0,78	--
AB	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
AC	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
BC	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
R²	0,8727		0,8516		0,7756		0,8147		0,7727	
R²-ajustado	0,8218		0,7922		0,6859		0,7406		0,6818	
Adeq precisão	7,708		7,420		5,906		6,342		5,499	
Falta de ajuste	0,0568		0,0960		0,5060		0,3442		0,2315	

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

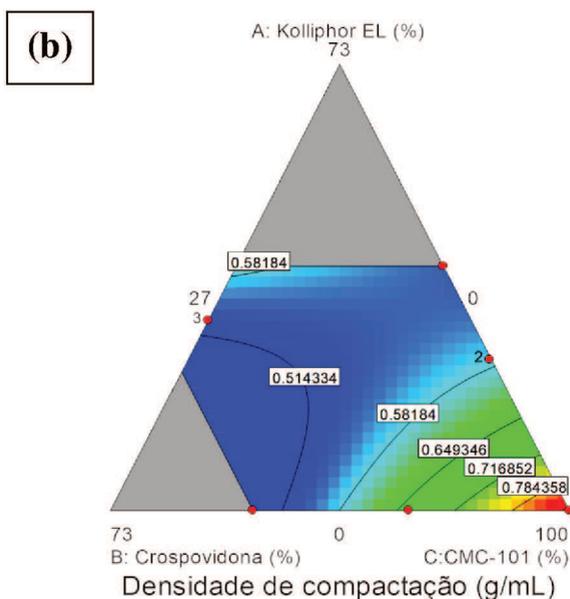
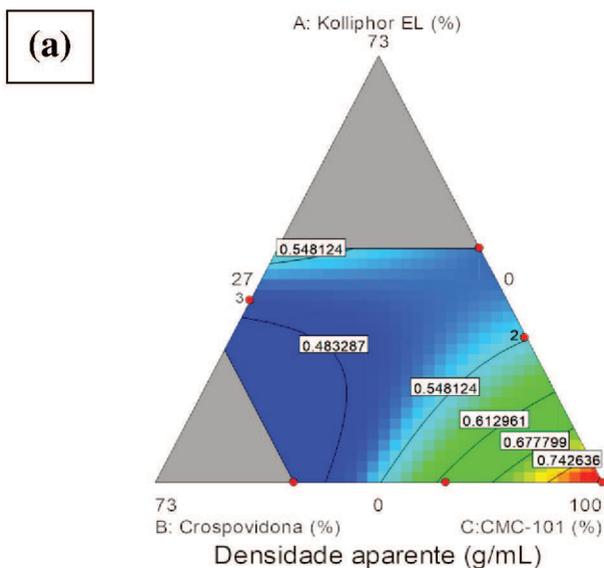
4.2.2.4 Densidades aparente, de compactação e real

A análise das densidades é de suma importância uma vez que os *pellets* são, em sua maioria, utilizados como produto intermediário em cápsulas e comprimidos, tendo influência na quantidade de formulação a ser incorporada, o que irá determinar o número de unidades por dose. No caso de comprimidos, uma boa escoabilidade irá determinar o correto preenchimento da câmara de compressão (CROWDER; HICHEY, 2000). Ademais, essa propriedade reológica é importante uma vez que as forças atuam sobre as partículas promovendo a diminuição do espaço entre as mesmas e resultando na diminuição de volume da formulação (BERINGHS et al., 2015).

Ao avaliar as respostas densidade aparente e densidade de compactação para formulações da matriz experimental do Kolliphor® EL, nota-se que, à medida em que se aumentou a concentração de SNV e diminuiu a concentração de CMC, houve redução das mesmas (Figura 27). Uma explicação para a redução das densidades está diretamente relacionada ao teor de CMC presente nas formulações, uma vez que sua ASE e alta porosidade promovem maior absorção de líquidos presente no sistema, resultando em *pellets* com melhor coesão entre as partículas, portanto de maior densidade. A redução das densidades, por sua vez, não causou comprometimento do fluxo das partículas, como pode ser observado na seção 4.3.7, pelos resultados do ângulo de repouso estático, os quais permaneceram abaixo de 30° (USP37-NF32, 2014).

A análise estatística das respostas densidade aparente e de compactação para a matriz com Kolliphor® EL mostrou que o modelo foi significativo e quadrático, indicando interação entre os fatores concentrações de SNV e de CMC (AC; $p = 0.0004$ e $p = 0.0002$, respectivamente; Tabela 15), demonstrando que ambas as densidades foram afetadas pela variação dos teores dos dois componentes concomitantemente. A interação pode também ser evidenciada pela curvatura observada na Figura 27a e 27b, para as densidades aparente e de compactação, respectivamente. Não se constatou influência do teor de crospovidona sobre estas respostas.

Figura 27. Influência dos três fatores sobre as respostas densidade aparente (a) e densidade de compactação (b) para formulações da matriz com Kolliphor® EL.

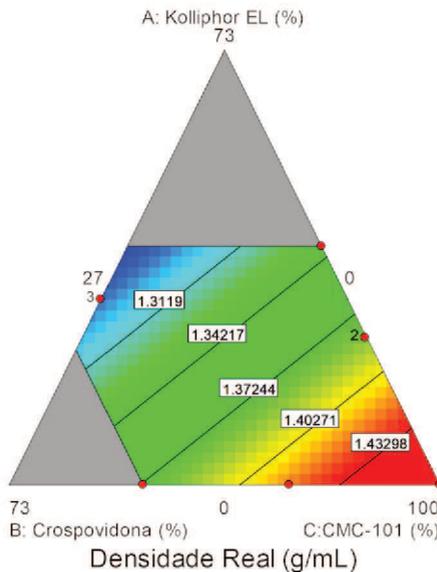


Fonte: Design Expert 7.0.0.

Por sua vez, na matriz experimental com PEG 400 não foi observado modelo estatisticamente significativo para essas duas respostas. Nesse caso, a melhor avaliação deve ser feita a partir dos valores obtidos individualmente. Observam-se densidades maiores nos *pellets* convencionais (formulação CC_0), com valores de 0.82 e 0.86 (Tabela 11), para as densidades aparente e de compactação, respectivamente, o que pode ser explicado pelo maior teor de CMC, o que contribui para coesão entre as partículas e, portanto, maior densidade.

Da mesma forma que as densidades aparente e de compactação, o modelo matemático da densidade real foi significativo apenas para a matriz com Kolliphor® EL. O modelo apresenta-se linear ($p = 0,0132$; Tabela 15), indicando que cada fator influência de modo isolado, conforme evidenciado também pela ausência de curvatura na Figura 28. As densidades foram menores com o decréscimo no teor de CMC e aumento do teor do SNV e de crospovidona.

Figura 28. Influência dos três fatores sobre a resposta densidade real para formulações da matriz com Kolliphor® EL.



Fonte: Design Expert 7.0.0.

4.2.2.5 Índice de Carr e razão de Hausner

A escoabilidade e a morfologia esférica são de extrema relevância, uma vez que partículas com alta densidade e mais esféricas, como no caso de *pellets*, tendem a ter uma melhor distribuição ao longo do TGI, quando comparados a outros granulados obtidos por processos convencionais (BECHGAARD; NIELSEN, 1978; BECHGAARD, NIELSEN, 1982).

Os resultados obtidos foram interpretados com auxílio dos valores de referência descritos na farmacopeia americana (Tabela 14).

Tabela 14. Valores de referência para indicadores de fluxo: índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH) e ângulo de repouso estático (AoR).

IC (%)	RH	AoR (°)	Classificação
<10	1,00 – 1,11	< 30	Excelente
11 – 15	1,12 – 1,18	31 – 35	Bom
16 – 25	1,19 – 1,34	36 – 45	Razoável
26 – 31	1,35 – 1,45	46 – 55	Ruim
32 – 37	1,46 – 1,59	56 – 65	Muito ruim
> 38	> 1,60	> 66	Péssimo

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

A avaliação das propriedades de fluxo dos *pellets*, utilizando o índice de Carr (IC) e a razão de Hausner (RH), resultou em valores abaixo de 10 % e entre 1,0-1,1, respectivamente, indicando excelentes propriedades de fluxo e compactabilidade (USP37-NF32, 2014). Entretanto, o modelo para essas duas respostas não foi significativo, tanto para a matriz com Kolliphor® EL quanto para matriz com PEG 400, indicando que essas respostas não foram influenciadas por nenhum dos fatores avaliados.

4.2.2.6 Ângulo de repouso

O ângulo de repouso estático (AoR) foi determinado como meio para avaliar a fluidez, uma vez que representa a inclinação para

escoamento das partículas em função da gravidade (AULTON; TAYLOR, 2013).

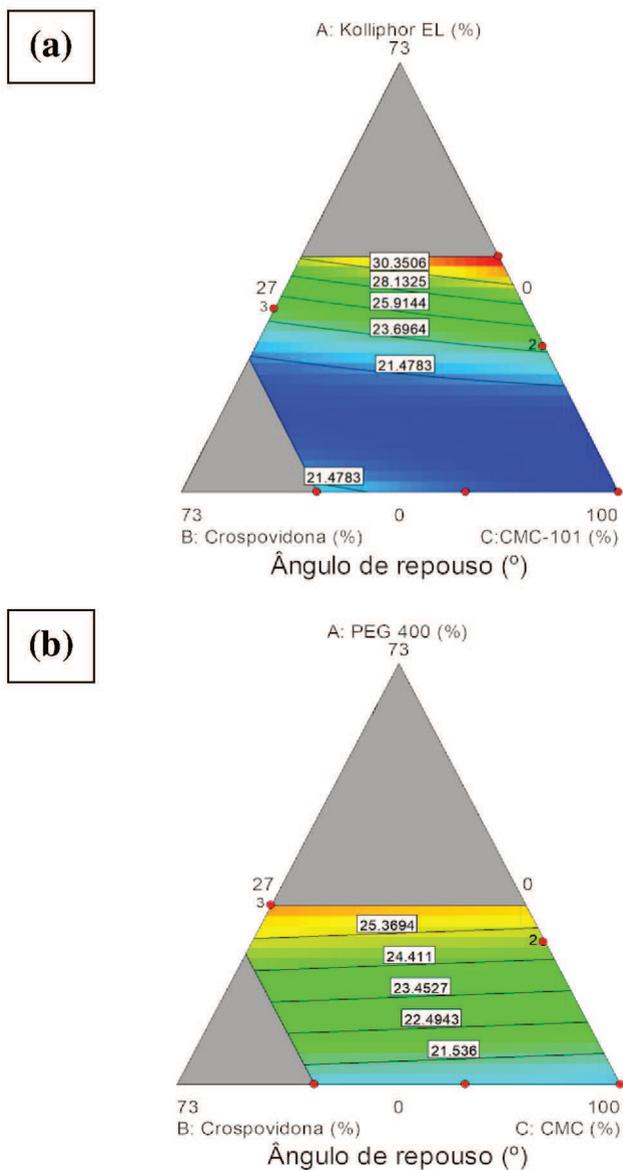
O indicativo de fluxo através do ângulo de repouso estático (AoR) é importante, já que os sistemas liquissólidos empregam alto teor de SNV, neste caso 8 vezes mais do que no primeiro estudo (PEZZINI et al., 2016), o que poderia afetar a escoabilidade das partículas.

As formulações da matriz experimental com Kolliphor® EL apresentaram ângulo de repouso entre 18 e 34° e com PEG 400 entre 18 e 27° (Tabela 11). No geral, as formulações apresentaram fluxo caracterizado como excelente, com AoR < 30° (USP37-NF32, 2014). Todavia, a formulação $K_{40}C_0$ apresentou ângulo de repouso (> 30°) devido a um maior teor de SNV empregado e ausência de crospovidona, resultando em uma formulação com aspecto menos seco, tendo maior adesão e, conseqüentemente, menor fluxo, do que as outras formulações de menor teor de Kolliphor® EL. Todavia, ao comparar com os valores de referência para IC e RH, essa formulação ainda mantém as propriedades adequadas de fluxo (USP37-NF32, 2014).

O modelo matemático para a resposta AoR foi significativo e quadrático ($p < 0,05$) para a matriz com Kolliphor® EL ($p = 0,0097$), com excelentes coeficientes de determinação R^2 (0,9419), R^2 ajustado (0,8838), apresentando interações entre o SNV e a crospovidona (AB) e entre o SNV e a CMC (AC) (Tabela 15). Menores teores de CMC e de crospovidona combinados a elevados teores de SNV resultam em aumento do ângulo de repouso estático (Figura 29a). A redução dos componentes sólidos (crospovidona e CMC) na formulação leva à redução da área superficial do sistema e a uma diminuição da absorção de grandes quantidades de SNV, resultando em redução de fluxo.

O modelo matemático da resposta AoR para as formulações da matriz experimental com PEG 400 foi significativo, entretanto linear ($p = 0,0246$; Tabela 13). Observa-se que maiores teores de SNV resultaram em maiores valores de AoR (Figura 29b).

Figura 29. Influência dos três fatores sobre a resposta ângulo de repouso para formulações da matriz com Kolliphor® EL (a) e com PEG 400 (b).



Fonte: Design Expert 7.0.0.

Tabela 15. Análise de variância da matriz com Kolliphor® EL para as respostas densidade aparente, densidade de compactação densidade real e ângulo de repouso para o delineamento de mistura.

Termo polinomial	Densidade aparente (g/cm ³) (modelo quadrático)		Densidade de compactação (g/cm ³) (modelo quadrático)		Densidade real (g/cm ³) (modelo linear)		Ângulo de repouso (°) (modelo quadrático)	
	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	Valor <i>P</i>	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	Valor <i>P</i>
Modelo	--	0,0003	--	0,0001	--	0,0132	--	0,0097
Mistura linear	--	0,0005	--	0,0002	--	0,0132	--	0,0070
A-Kolliphor®EL	0,80	--	0,83	--	1,23	--	73,48	--
B-Crosprovidona	0,28	--	0,31	--	1,33	--	23,05	--
C-CMC-101	0,81	--	0,85	--	1,46	--	19,38	--
AB	--	--	--	--	--	--	-81,15	0,0140
AC	-1,15	0,0004	-1,20	0,0002	--	--	-60,65	0,0422
BC	--	--	--	--	--	--	--	--
R²	0,9712		0,9815		0,7638		0,9419	
R²-ajustado	0,9539		0,9704		0,6851		0,8838	
Adeq precisão	23,445		28,847		7,555		13,456	
Falta de ajuste	0,5175		0,6493		0,1237		0,1134	

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.2.3 Índice de esfericidade

A morfologia esférica dos *pellets* pode influenciar na obtenção de um produto final com qualidade, uma vez que esse parâmetro tecnológico tem influência nas propriedades de escoamento, empacotamento e fluidez, importantes na fabricação de cápsulas e comprimidos (SARRAGUÇA *et al.*, 2010).

Sabe-se que uma esfera perfeita possui índice de esfericidade (IE) igual a 1, desse modo quanto mais próximo de 1, mais esférica será a partícula. Entretanto, estudos demonstram que, para *pellets*, um IE superior a 0,6 já é considerado satisfatório (PODCZECK; KNIGHT; NEWTON, 2008; PODCZECK *et al.*, 1999; PODCZECK, NEWTON, 1995).

O IE de todas as formulações dos *pellets* apresentou valores acima de 0,8. Para as formulações produzidas na matriz com Kolliphor® EL permaneceu entre 0,87 - 0,95 e para a matriz com PEG 400 entre 0,89 - 0,95 (Tabela 11). Estes resultados também indicam que as formulações foram preparadas de forma apropriada e as variáveis do processo de extrusão-esferonização foram bem estabelecidas. O modelo para a resposta IE, para ambas as matrizes dos SNV, não foram significantes ($p > 0,05$), indicando que nenhum dos fatores avaliados influenciou significativamente na esfericidade dos *pellets*, dentro do domínio experimental estudado.

4.2.4 Friabilidade

A resistência mecânica e abrasiva para *pellets* liquissólidos possui relevância, uma vez que são utilizados como intermediários em cápsulas e comprimidos, devendo ter resistência suficiente para não haver rupturas excessivas.

Segundo um estudo publicado por Metha e colaboradores em 2012, para que as partículas apresentem boa resistência mecânica, é preconizado um limite máximo de 1,5 % de perda de massa das formulações. Os resultados de friabilidade para *pellets* liquissólidos foram superiores ao limite máximo encontrado na literatura, entretanto os estudos encontrados abordam o método e limites para *pellets* convencionais, sem a incorporação de SNV. O emprego de SNV em *pellets* liquissólidos pode aumentar a perda de massa, necessitando de mais estudos para se determinar a faixa aceitável de friabilidade para estes sistemas.

O modelo matemático para a resposta friabilidade, frente às variáveis estudadas, não foi estatisticamente significativa, para ambas as

matrizes de SNV ($p > 0,05$). O valor máximo de friabilidade para formulações contendo Kolliphor® EL foi de 3,16 %, para formulações com PEG 400 de 2,37 % e para *pellets* convencionais de 1,65 % (Tabela 11). Como era esperado, os *pellets* liquissólidos, especialmente com baixo teor de CMC, tenderam a ser mais friáveis quando comparados aos convencionais. Sabe-se que formulações de *pellets* contendo altos teores de CMC (40 – 60 %) levam a partículas com excelente resistência mecânica, forte coesão e, portanto, baixa friabilidade (SANTOS et al., 2004).

Nessa primeira, etapa foi possível produzir *pellets* liquissólidos contendo 40,0 % de Kolliphor® EL mantendo adequadas propriedades tecnológicas, enquanto que em formulações produzidas com PEG 400 o máximo incorporado foi de 31,1 %. Foi observado na literatura que os compactos liquissólidos permitem um máximo de 20 % de SNV. Uma maior quantidade de carga líquida empregada nas formulações possibilita a incorporação de maior teor de fármaco. Dessa forma, escolheu-se dar continuidade ao trabalho utilizando como SNV o Kolliphor® EL para produzir *pellets* liquissólidos contendo o fármaco felodipino como modelo.

4.3 Caracterização dos *pellets* com felodipino (FELO)

Além da maior quantidade de SNV, a escolha do Kolliphor® EL para a segunda etapa desse trabalho se deve ao estudo anterior publicado pelo nosso grupo de pesquisa (PEZZINI et al., 2016). Nesse estudo foi demonstrado que os *pellets* liquissólidos resultaram em menor tempo de desintegração, bem como uma maior taxa de dissolução, sendo dois fatores de grande relevância ao sistema.

A teórica clássica dos liquissólidos possui uma limitação tecnológica no que diz respeito à produção de formulações com elevadas quantidades de fármaco, uma vez que requer altas concentrações de SNV dificultando as propriedades relacionadas a fluxo e compressão. Estudos demonstraram que, para compactos clássicos, uma concentração de 20 % de fármaco e 6 % de SNV são aceitáveis para que haja boas propriedades de fluxo e compressão (VRANÍKOVÁ; PAVLOKOVÁ; GAJDZIOK, 2017; SULIMAN; TAN; ESSA, 2013; ELKORDY et al., 2012; SPIREAS; SADU; GROVER, 1998; SPIREAS, 1998). Além disso, quando se empregam elevadas concentrações de SNV, é necessário elevar

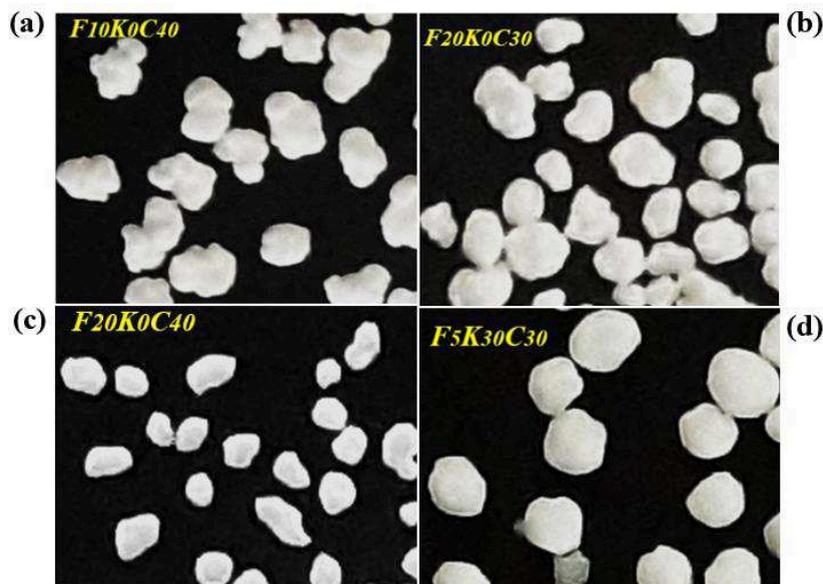
as quantidades de material carreador e de revestimento, o que resulta em maior peso da FF e dificulta a administração oral.

No caso de *pellets* liquissólidos, esses problemas tecnológicos não parecem relevantes, devido ao pequeno tamanho de partícula, elevada área superficial e fluxo livre. No presente trabalho, foi possível obter *pellets* com um incremento de 8 vezes no teor de SNV e de 5 vezes o teor de crospovidona em relação ao estudo anterioriormente publicado (PEZZINI et al., 2016).

4.3.1 Análise morfológica

Foi possível obter *pellets* visivelmente esféricos com 20 % de FELO e elevado teor de Kolliphor® EL (30 e 40 %; Figura 30 (d, e, f)), sendo este um dos aspectos positivos quando comparados ao liquissólidos compactos tradicionais. Por outro lado, formulações sem a presença do SNV (convencionais) apresentaram-se com superfície irregular e menos esféricas (Figura 30 (a, b e c)).

Figura 30. Formulações de *pellets* convencionais (F₁₀K₀C₄₀ (a); F₂₀C₀C₃₀ (b) e F₂₀K₀C₄₀ (c)) e Kolliphor® EL (F₅K₃₀C₃₀ (d); F₅K₄₀C₁₀ (e) e F₂₀K₄₀C₃₀ (f)). Aumento de quatro vezes.





Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.3.2 Metodologia de Superfície de Resposta (MSR)

O modelo matemático para a matriz de *pellets* com kolliphor® EL e FELO resultou em 13 formulações, cujas respostas avaliadas encontram-se na tabela 16.

A análise estatística para todas as respostas mostrou adequação da precisão (> 4) e excelentes coeficientes de correlação R^2 e R^2 ajustado, indicando a robustez dos modelos matemáticos obtidos (tabelas 17, 18 e 21).

Os gráficos resultantes desse planejamento experimental são apresentados em 3D, cujas cores quentes (vermelho – amarelo) representam as áreas de maior influência e as cores frias (azul e verde) representam áreas de menor influência dos fatores sobre a resposta. Gráficos cuja superfície de resposta apresenta-se plana, com retas paralelas, indicam que não há interação entre os componentes (modelo é linear). Por sua vez, quando os gráficos apresentam torções no plano e linhas curvas (ou não paralelas), é indício de interação entre os componentes (LUJAN-MORENO et al., 2018, MYERS et al., 2009). As superfícies também podem sofrer torção quando é necessário realizar uma transformação, devido a razão entre o valor de máximo e mínimo ser maior do que 10. Neste estudo, não foram encontradas interações estatisticamente significativas, mas houve necessidade de realizar transformação logarítmica (\ln) para a resposta IC.

Tabela 16. Respostas obtidas a partir do delineamento experimental de MSR: rendimento total (RT), rendimento da fração útil (RU), tamanho de partícula (TP), índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH) ângulo de repouso (AoR) e índice de esfericidade (IE).

FORM	RT (%)	RU (%)	TP (mm)	IC (%)	RH	AoR (°)	IE
<i>F₁₀K₀C₄₀</i>	62,92	6,99	0,54	6,65	0,93	25,30	0,88
<i>F₂₀K₀C₄₀</i>	67,64	2,25	0,38	4,42	0,96	27,60	0,87
<i>F₁₀K₄₀C₄₀</i>	93,80	51,84	0,91	2,87	0,97	27,24	0,92
<i>F₂₀K₄₀C₃₀</i>	94,74	64,59	1,10	0,58	1,01	27,83	0,91
<i>F₂₀K₄₀C₃₀</i>	99,96	68,67	1,20	0,75	1,01	28,65	0,94
<i>F₂₀K₄₀C₃₀</i>	97,68	64,95	1,12	0,58	1,01	27,58	0,94
<i>F₂₀K₄₀C₃₀</i>	99,98	59,63	1,19	0,50	1,01	28,95	0,91
<i>F₅K₃₀C₃₀</i>	83,38	18,95	1,03	4,85	1,51	27,51	0,90
<i>F₂₀K₄₀C₃₀</i>	99,12	62,96	1,04	0,58	0,99	28,49	0,93
<i>F₅K₃₀C₃₀</i>	70,05	22,01	1,05	10,83	1,12	26,85	0,90
<i>F₁₀K₃₀C₄₀</i>	71,15	27,00	1,15	8,17	1,09	27,47	0,85
<i>F₅K₄₀C₁₀</i>	96,72	52,84	1,05	3,81	1,04	26,52	0,90
<i>F₂₀K₀C₃₀</i>	63,32	25,18	0,43	3,45	1,04	26,41	0,88

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

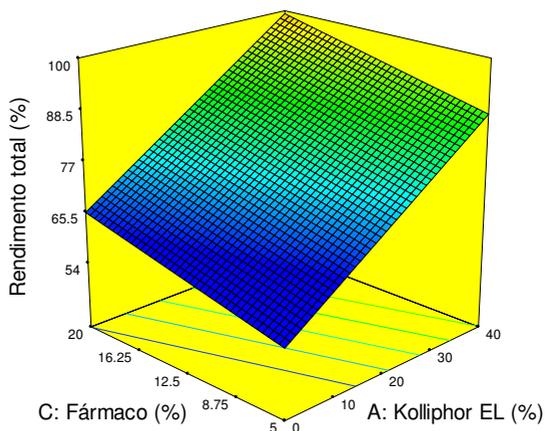
4.3.2.1 Rendimento do processo

Ao avaliar as repostas rendimento total (RT) e rendimento da fração útil (RU), nota-se relevância do modelo estatístico ($p < 0,05$; Tabela 17), sendo linear para ambas as repostas. Os dois fatores que influenciaram estas repostas foram os teores de Kolliphor® EL e de fármaco, sendo que o teor de crospovidona não teve influência significativa (Tabela 17). Pode-se observar, pela figura 31 (**a e b**), que o RT e RU aumenta à medida que se eleva o teor do SNV na formulação, também observado no sinal positivo para os coeficientes estimados (Tabela 17). Nota-se uma maior influência do teor de Kolliphor®EL, com coeficientes estimados de 16,80 e 24,87 para o RT e RU, respectivamente, em comparação aos coeficientes estimados do teor de fármaco, 5,73 e 12,24 para o RT e RU, respectivamente (Tabela 17).

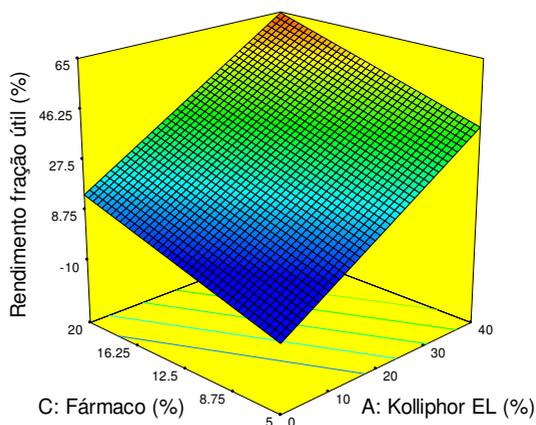
Na preparação dos *pellets* com FELO, utilizou-se uma malha de 2,0 mm de diâmetro na etapa de extrusão, duas vezes superior à primeira etapa do estudo, cuja malha foi de 1,0 mm. Essa variável de processo pode ter resultado em extrusados menos compactos e mais friáveis. Dessa forma, durante o processo de esferonização, pode ter havido quebra dos extrusados em partículas menores. Neste caso, o mecanismo envolvido na formação dos *pellets* na etapa de esferonização parece ter seguido o modelo proposto por Liew (Figura 5(3)) e confirmado em um estudo posterior por Koester e Thommes, que demonstraram o mecanismo de transferência de massa dos *pellets* durante o processo de esferonização (KOESTER; THOMMES, 2012; LIEW et al., 2007). A aderência das partículas menores sobre as partículas maiores resultou em menores perdas e, conseqüentemente, maior rendimento (KOESTER; THOMMES, 2012).

Figura 31. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre as respostas rendimento total (a) e rendimento da fração útil (b).

a



b



Fonte: Design Expert 7.0.0.

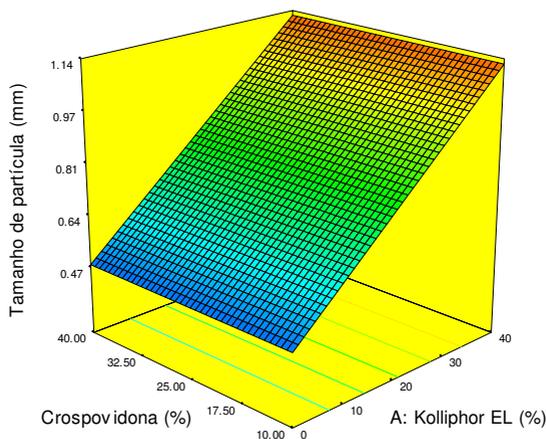
4.3.2.2 Tamanho de partícula

Da mesma forma que no planejamento de mistura, foi separada uma faixa granulométrica para análise (1,4 a 2,0 mm), com o intuito de realizar uma comparação mais fidedigna entre as formulações. Os *pellets* convencionais apresentaram uma granulometria menor (0,38 a 0,54)

quando comparados aos *pellets* contendo o SNV (0,91 a 1,20) (Tabela 16). O modelo para esta resposta foi significativo e linear ($p < 0.05$; Tabela 17), sendo que apenas o teor de Kolliphor® EL influenciou positivamente. Quanto maior o teor do SNV, maior é o tamanho da partícula (Figura 32).

Esse fato, pode-se estar relacionado ao efeito borracha sofrido pelo Kolliphor® EL quando está em contato com a água (DONG et al., 2004), que resulta em maior elasticidade do que plasticidade, menor coesão e formação de partículas menores. Como descrito para as resposta anterior (RT e RU), o mecanismo de formação dos *pellets* contendo FELO pode ter ocorrido segundo o mecanismo descrito por Liew, onde há acúmulo de partículas menores sobre outras partículas maiores, resultando no aumento do tamanho dos *pellets* (KOESTER et al., 2012; KOESTER; THOMES, 2012; KOESTER; THOMMES, 2010; LIEW et al., 2007).

Figura 32. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre a resposta tamanho de partícula.



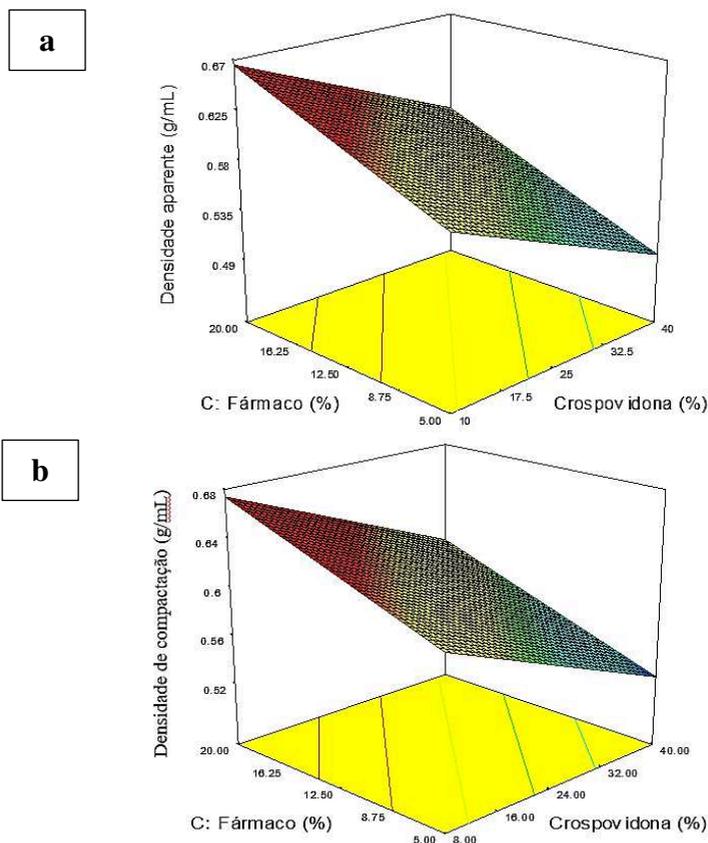
Fonte: Design Expert 7.0.0.

4.3.2.3 Densidade aparente e densidade de compactação

O modelo para as densidades aparente e de compactação foi significativo e linear (Tabela 17 e 18). Os dois fatores que influenciam essa resposta são os teores de crosprovidona e de fármaco, mas de forma

inversa. As densidades aumentam com o aumento do teor de fármaco, mas diminuem com o aumento do teor de crospovidona. Isso pode ser verificado pelo valor negativo do coeficiente estimado para o teor de crospovidona (-0,040) e positivo para o teor de fármaco (0,034), e pelo comportamento observado nas figuras 33a e 33b. A diminuição do teor de crospovidona leva ao aumento da concentração de CMC, o que permite maior coesão entre as partículas e, portanto, aumento da densidade.

Figura 33. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre as respostas densidades aparente e de compactação.



Fonte: Design Expert 7.0.0.

Tabela 17. Análise de variância para as respostas rendimento total, rendimento da fração útil, tamanho de partícula e densidade aparente para o delineamento de MSR.

Termo polinomial	Rendimento total (%)		Rendimento da fração útil (%)		Tamanho de partícula (mm)		Densidade aparente (g/cm ³)	
	(modelo linear)		(modelo linear)		(modelo linear)		(modelo linear)	
	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	Valor <i>P</i>	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>	Coefficiente Estimado	Valor <i>P</i>
Modelo	--	0,0002	--	0,0001	--	0,0002	--	0,0019
Mistura linear	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0006
A-Kolliphor®EL	16,80	--	24,87	--	0,32	--	--	--
B-Crospovidona	--	--	--	--	--	--	-0,047	--
C-Fármaco	5,73	--	12,24	--	--	--	0,041	--
AB	--	--	--	--	--	--	--	--
AC	--	--	--	--	--	--	--	--
BC	--	--	--	--	--	--	--	--
R²	0,8522		0,8990		0,8690		0,7736	
R²-ajustado	0,8226		0,8788		0,8571		0,7283	
Adeq precisão	12,759		28,847		15,009		7,382	
Falta de ajuste	0,3077		0,0011		0,0429		0,0038	

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.3.2.4 Índice de Carr e razão de Hausner

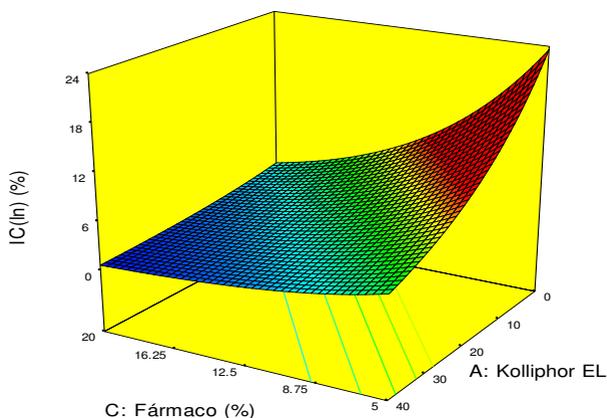
O modelo para a resposta índice de Carr (IC) foi significativo e linear ($p = 0,00010$, Tabela 18). Entretanto, a fim de melhor ajustar o modelo matemático, realizou-se a transformação do tipo logaritmo natural (ln). A razão entre o valor de IC máximo (10,83) e mínimo (0,5) é maior do que 10, indicando ser necessária essa transformação. Esse tipo de transformação é utilizada para dados contínuos e positivos e permite estabilização da variância quando, nos dados obtidos experimentalmente, o desvio padrão varia com a média de modo diretamente proporcional (DA; ELIAS, 2014).

Observou-se aumento do valor de IC à medida que diminuem os teores de SNV e de fármaco, conforme observado pelos sinais negativos dos respectivos coeficientes estimados (-0,79 e -0,10, respectivamente; Tabela 18) e pelo comportamento observado na Figura 34.

Por sua vez, o modelo matemático para a resposta razão de Hausner (RH) não foi significativo ($p > 0,05$), não sendo influenciada por nenhum dos fatores avaliados, dentro do domínio experimental estudado.

Todas as formulações mostraram excelentes propriedades de fluxo e compactabilidade, uma vez que o índice de Carr (IC) e a razão de Hausner (RH) resultaram em valores abaixo de 10 % e entre 1,0-1,1, respectivamente (USP37-NF32, 2014).

Figura 34. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre a resposta índice de Carr.

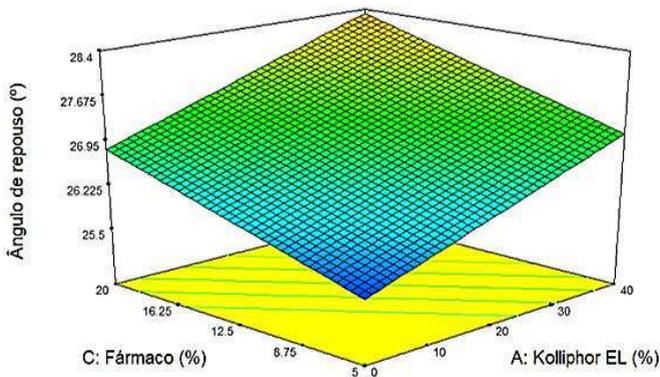


4.3.2.5 Ângulo de repouso e índice de esfericidade (IE)

O modelo para a resposta ângulo de repouso (AoR) foi significante e linear ($p = 0,0031$, Tabela 18). O acréscimo nos teores de SNV e de fármaco eleva o ângulo de repouso estático (Figura 35). Todavia, o ângulo de repouso de todas as formulações manteve-se abaixo dos 30° (Tabela 16), sendo classificadas como tendo fluxo excelente (Tabela 12) (USP37-NF32, 2014).

O índice de esfericidade não foi influenciado por nenhum dos fatores estudados, sendo que todas as formulações apresentaram excelente IE, com valores acima de 0,85 para todas as formulações.

Figura 35. Influência dos fatores teor de fármaco e teor de Kolliphor® EL sobre a resposta ângulo de repouso.



Fonte: Design Expert® 7.0.0.

A partir desses resultados pode-se inferir que, para os *pellets* liquissólidos, diferentemente do que ocorre com o sistema clássico, a propriedade de fluxo deixa de ser um problema, mesmo empregando elevadas cargas de SNV. Desse modo, o modelo matemático aplicado por Spireas e Bolton, que relaciona a quantidade de carga líquida empregada (L_f) para que os compactos liquissólidos mantenham as propriedades reológicas adequadas (NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; SPIREAS; BOLTON, 1998; SPIREAS; SADU, 1998), parece não ser aplicável para *pellets* liquissólidos.

Tabela 18. Análise de variância para as respostas densidade de compactação, índice de Carr e ângulo de repouso para o delineamento de MSR.

Termo polinomial	Densidade de compactação (g/cm ³) (modelo linear)		*Índice de Carr (%) (modelo linear)		Ângulo de repouso (°) (modelo linear)	
	Coeficiente	valor	Coeficiente	Valor	Coeficiente	valor
	Estimado	<i>p</i>	Estimado	<i>P</i>	Estimado	<i>p</i>
Modelo	--	0,0017	--	0,0001	--	0,0088
Mistura linear	--	0,0004	--	0,0001	--	0,0031
A-Kolliphor®EL	--	--	-0,79	--	0,75	--
B-Crospovidona	-0,040	--	--	--	--	--
C-Fármaco	0,034	--	-1,00	--	0,63	--
AB	--	--	--	--	--	--
AC	--	--	--	--	--	--
BC	--	--	--	--	--	--
R²	0,7877		0,8966		0,6854	
R²-ajustado	0,7452		0,8760		0,6225	
Adeq precisão	7,712		14,996		7,970	
Falta de ajuste	0,0123		0,1258		0,3501	

*Transformação Logaritmo natural (ln)

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.3.2.6 Ensaio de dissolução in vitro – percentual de fármaco liberado (Q%)

O estudo de liberação do fármaco a partir de uma FF é essencial durante todo processo de desenvolvimento de um medicamento, uma vez que o fármaco necessita se dissolver nos fluidos biológicos para estar biodisponível (PAIXÃO et al., 2017). A dissolução possui um conceito dinâmico, estando diretamente relacionada à solubilidade do fármaco nos fluidos gastrointestinais, e pode ser afetada pelas propriedades físico-químicas deste, bem como pelo processo de desintegração da FF (MARTÍNEZ; NAVARRO, 2001; KOVATS et al., 2015).

Os *pellets* liquissólidos desenvolvidos no presente trabalho foram utilizados como FF de liberação imediata. O FELO foi utilizado nesse estudo como um fármaco modelo, por já ser bastante descrito na literatura para este fim, ter propriedades físico-químicas bem estabelecidas e por ter sido utilizado no primeiro artigo publicado sobre *pellets* liquissólidos por nosso grupo de pesquisa (PEZZINI et al., 2016).

O teor de FELO em todas as formulações de *pellets* permaneceu dentro das especificações de 90 a 110 % (Tabela 19).

Tabela 19. Teor de fármaco para as formulações de pellets contendo felodipino.

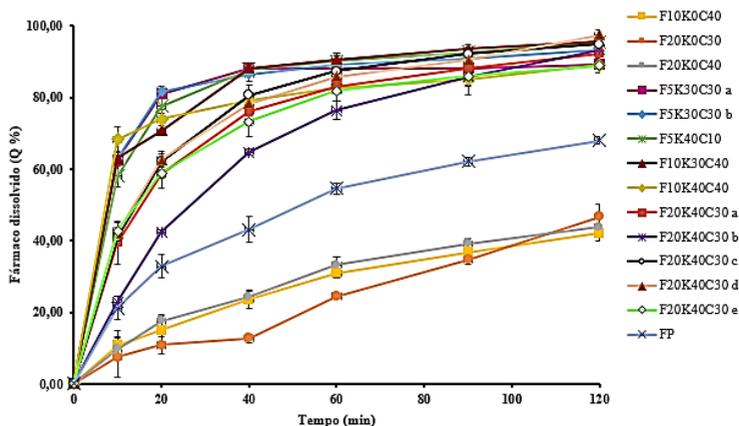
Formulações	Teor de FELO (%)
<i>F₁₀K₀C₄₀</i>	96,12
<i>F₂₀K₀C₄₀</i>	98,02
<i>F₁₀K₄₀C₄₀</i>	99,01
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ a</i>	99,04
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ b</i>	97,47
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ c</i>	96,77
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ d</i>	96,31
<i>F₅K₃₀C₃₀ a</i>	100,86
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ e</i>	94,46
<i>F₅K₃₀C₃₀ b</i>	100,29
<i>F₁₀K₃₀C₄₀</i>	96,46
<i>F₅K₄₀C₁₀</i>	99,76
<i>F₂₀K₀C₃₀</i>	93,16

*formulações com a mesma letra (a,b, c, d, e) são repetições.

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

O ensaio de dissolução foi realizado para as formulações da matriz experimental (MSR) e para o fármaco puro (FP). O perfil de dissolução e as respostas do percentual de fármaco liberado (Q%) nos tempos de 20, 40, 60, 90 e 120 min encontram-se descritos na figura 36 e tabela 20, respectivamente.

Figura 36. Perfis de dissolução dos *pellets* da matriz experimental e do fármaco puro (FP) em meio HCl 0,1 N 1 % lauril sulfato de sódio (LSS). Expresso como a média \pm desvio padrão (n = 3).



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Ao analisar a figura 36, foi observado que o fármaco puro (FP) teve uma liberação maior quando comparado aos *pellets* sem a presença de Kolliphor® EL ($F_{10K0C40}$; $F_{20K0C10}$ e $F_{20K0C40}$, Figura 36), mas abaixo dos *pellets* contendo o SNV. A maior liberação de FP em comparação aos *pellets* convencionais se explica por este estar sob a forma de pó, não necessitando passar pela etapa de desintegração.

Por sua vez, o perfil de liberação do FELO dos *pellets* contendo o Kolliphor® EL foi significativamente superior aos *pellets* sem a presença do SNV, demonstrando a eficiência desse sistema em promover o aumento da taxa de dissolução de fármacos de baixa solubilidade como o FELO. Isso pode ser explicado, em parte, pelo fato dos *pellets* convencionais apresentarem elevados teores de CMC (40 ou 50 %), tornando as partículas mais coesas e rígidas, devido à alta força de ligação das partículas nos grânulos (DUKIC-OTT et al., 2009; VERHEYEN; STEFFENS; KLEINEBUDDE, 2009). Esse fato, dificulta a interação das

partículas com o meio de dissolução e, portanto, a desintegração dos *pellets*.

Quando se compara o perfil de dissolução (Figura 36) e o Q% das formulações liquissólidas (Tabela 20), nota-se uma liberação de FELO tres (3) vezes superior em relação às formulações convencionais, nos tempos de 20, 40, 60, 90 e 120 min, evidenciando a eficiência dos *pellets* liquissólidos na liberação do fármaco.

Tabela 20. Percentuais de felodipino dissolvido (Q%) nos tempos 20, 40, 60, 90 e 120 min, a partir das formulações de *pellets*.

Formulação	FELO:SNV (m/m)	Q%				
		20	40	60	90	120
FP	-	32,78	43,16	54,54	62,08	68,01
<i>F₁₀K₀C₄₀</i>	-	14,96	23,54	30,89	36,74	42,14
<i>F₂₀K₀C₄₀</i>	-	18,52	28,85	35,59	43,08	47,36
<i>F₂₀K₀C₃₀</i>	-	10,79	12,70	24,47	34,70	46,93
<i>F₅K₄₀C₁₀</i>	1:8	77,64	87,77	90,11	92,71	95,63
<i>F₅K₃₀C₃₀ a</i>	1:6	80,92	88,18	88,20	88,14	89,17
<i>F₅K₃₀C₃₀ b</i>	1:6	81,75	86,53	89,25	90,77	93,10
<i>F₁₀K₃₀C₄₀</i>	1:3	70,66	88,16	90,62	93,53	95,68
<i>F₁₀K₄₀C₄₀</i>	1:4	73,93	79,09	82,61	85,16	89,03
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ a</i>	1:2	58,75	76,07	83,12	88,15	92,27
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ b</i>	1:2	42,46	64,72	76,41	85,87	93,33
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ c</i>	1:2	62,09	80,58	87,38	92,09	94,94
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ d</i>	1:2	62,63	78,31	85,73	90,49	97,38
<i>F₂₀K₄₀C₃₀ e</i>	1:2	58,84	73,27	81,86	85,92	88,96

*FELO:SNV = proporção de felodipino em relação ao SNV na formulação.

Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

O modelo matemático para a resposta percentual de fármaco liberado (Q%) foi significativa e linear ($p < 0,05$; Figura 37) com excelentes valores de R^2 e R^2 -ajustado (Tabela 21). Os fatores que influenciaram a resposta Q% nos tempos 20, 40 e 60 min foram os teores de Kolliphor® EL e de FELO, entretanto de forma oposta e com diferentes magnitudes. Isso pode ser verificado pelo coeficiente estimado positivo e de maior valor para o teor de Kolliphor® EL (Q% 20 = 24,20; Q% 40 = 28,31 e Q% 60 = 27,46; Tabela 21) quando comparado ao coeficiente

estimado negativo e de menor valor para o teor de FELO ($Q\% 20 = -13,44$; $Q\% 40 = -9,80$ e $Q\% 60 = -6,42$, Tabela 21).

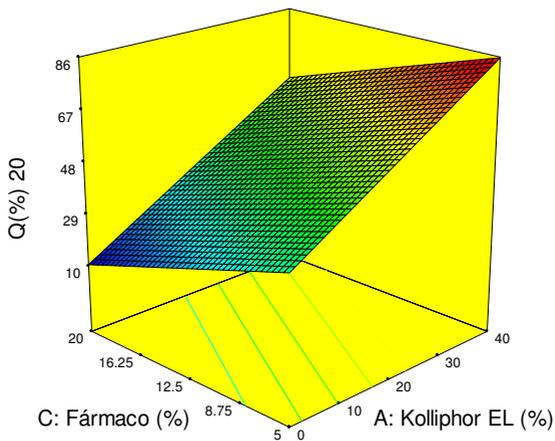
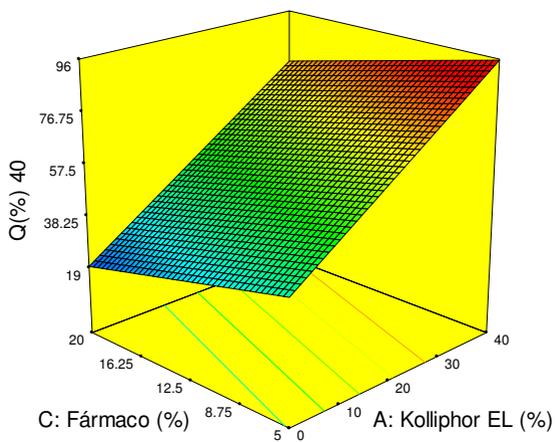
Esse fato pode ser melhor evidenciado pela análise dos gráficos de superfície de resposta (Figura 37), onde nota-se uma maior influência do teor de Kolliphor® EL (coloração laranja-vermelha para maiores teores de SNV) sobre os valores de $Q\%$, quando comparado à influência exercida pelo FELO (coloração azul-verde para maiores teores de fármaco). Maiores concentrações de Kolliphor® EL levaram a uma maior taxa de liberação, enquanto que maiores concentrações de FELO resultaram em uma menor taxa de liberação. Formulações de *pellets* liquissólidos produzidas com 20 % de fármaco ($F_{20}K_{40}C_{30}$, Figura 36) apresentaram menor taxa de dissolução do que formulações com 5 % de FELO e 30 % ou 40 % de Kolliphor® EL ($F_{5}K_{30}C_{30}$ ou $F_{5}K_{40}C_{10}$, Figura 36). Formulações com 30% de Kolliphor® EL e crospovidona ($F_{5}K_{30}C_{30}$) resultaram em $Q\% > 80$, já no tempo de 20 min (Tabela 18).

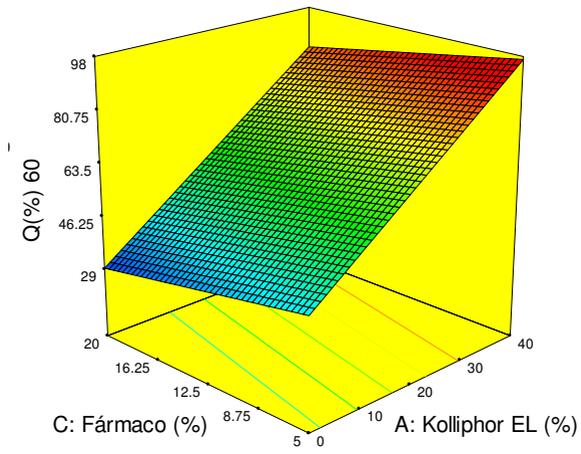
A partir do tempo de 90 minutos, o teor de fármaco deixou de apresentar influência significativa sobre a resposta $Q\%$ (90 e 120 min), sendo que apenas o teor de Kolliphor® EL continuou influenciando na taxa de liberação.

Um estudo realizado por Vranikova e colaboradores (2017) relata que um dos mecanismos para aumentar a taxa de dissolução de fármacos é a molhabilidade. Este fato pode ser explicado pela hidrofilição das partículas sólidas, o que reduz a tensão interfacial e promove maior molhabilidade das partículas. No caso de *pellets* liquissólidos produzidos com alto teor de SNV (30 ou 40 %) e reduzido teor de fármaco (5 %), pode ter ocorrido uma maior molhabilidade devido ao aumento de um ambiente hidrofílico promovido pelo Kolliphor® EL. Além disso, estudos relatam que elevados teores de Kolliphor® EL promovem retenção de fármacos hidrofóbicos e acarretam em formação de micelas (BALAKRISHNAN et al., 2004). Isso pode ter ocasionado a solubilização do fármaco por mais tempo, resultando em aumento da taxa de dissolução do felodipino.

Outro fator importante a ser considerado é a fração molecular do fármaco (FM), que está intrinsecamente relacionada com o aumento da taxa de dissolução. Neste estudo, formulações contendo menores concentrações de FELO ($F_{5}K_{30}C_{30}$ ou $F_{5}K_{40}C_{10}$; Figura 36) provavelmente tiveram uma maior FM dispersa no Kolliphor® EL, promovendo maior solubilidade do fármaco e resultando em aumento da taxa de dissolução.

Figura 37. Influência dos fatores teor de Kolliphor® EL e teor de fármaco sobre a resposta percentual de fármaco liberado Q% nos tempos de 20 (a), 40 (b) e 60 (c) minutos.

a**b**

c

Fonte: Design Expert® 7.0.0

Tabela 21. Análise de variância para as respostas porcentagem de fármaco liberado Q% (20, 40, 60, 90 e 120 min) para o delineamento experimental de MSR.

Termo polinomial	Q% 20		Q% 40		Q% 60		Q% 90		Q% 120	
	(modelo linear)		(modelo linear)		(Modelo linear)		(Modelo linear)		(Modelo linear)	
	Coefficiente Estimado	valor <i>p</i>								
Modelo	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0001
Mistura linear	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0001	--	0,0001
A-Kolliphor®	48,18	--	28,31	--	63,20	--	25,94	--	24,59	--
EL										
B-										
Crosprovidona	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
C-Fármaco	-13,44	--	-9,80	--	-6,42	--	-3,99	--	-2,26	--
AB	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
AC	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
BC	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
R²	0,8976		0,9095		0,9757		0,9341		0,9453	
R²-ajustado	0,8771		0,8913		0,9109		0,9209		0,9343	
Adeq precisão	17,589		18,870		18,956		19,290		20,396	
Falta de ajuste	0,3323		0,0897		0,0591		0,0145		0,0118	

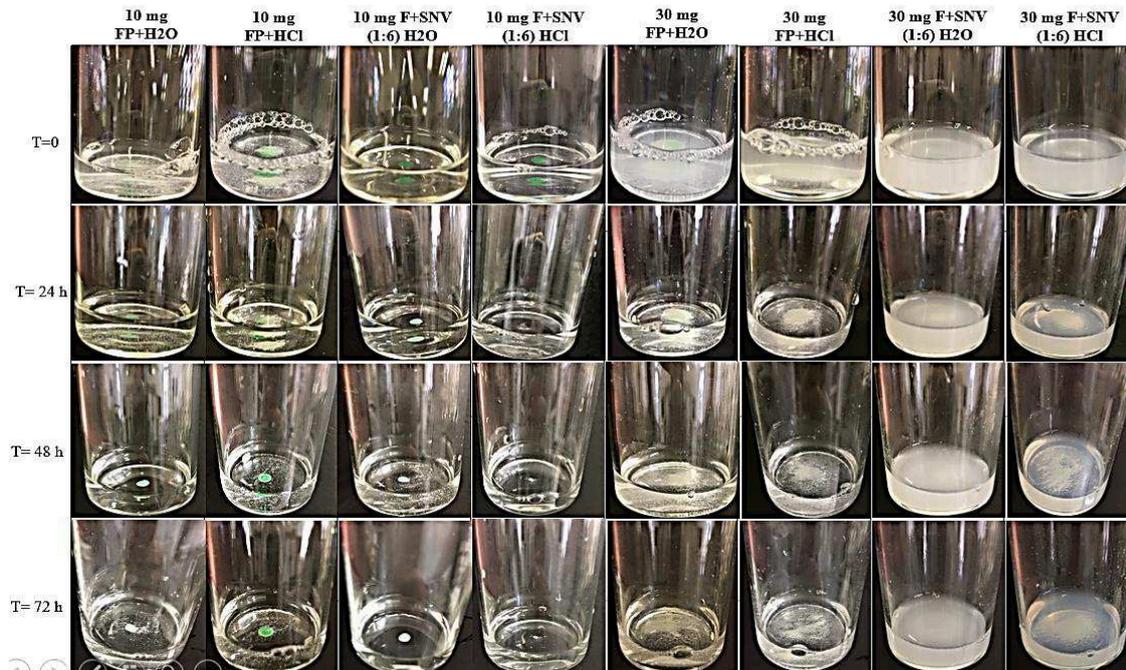
Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

4.3.3 Solubilidade do fármaco puro (FP) e da medicação líquida (ML) no meio de dissolução

Diferentemente do conceito da dissolução, a solubilidade de um fármaco implica em um conceito termodinâmico, definida como o equilíbrio do fármaco no estado sólido e o estado em solução, sob temperatura e pressão constantes (FERREIRA ROSA, 2012).

O ensaio é realizado com excesso de fármaco, a fim de permitir máxima saturação do meio, garantindo que ao final do ensaio haja depósito de fármaco. Para tal, foi realizado um teste preliminar (Figura 38), a fim de escolher a concentração e o meio a ser utilizado. A adição de 10 mg de FELO puro, tanto em água quanto no meio de dissolução (HCl 0,1 N 1 % LSS, pH 1,2), não solubilizou o fármaco em sua totalidade em 24 h (Figura 38, segunda linha, colunas 1 a 4), o que é esperado devido à baixa solubilidade aquosa do felodipino (1 µg/mL). Entretanto, essa quantidade não foi suficiente para conduzir o ensaio de solubilidade na medicação líquida (FELO + SNV; 1:6), já que, após 24h, o fármaco apresentou solubilidade tanto em água quanto no meio de dissolução. Nos ensaios conduzidos com a medicação líquida com 10 mg de fármaco na proporção de 1:6 houve pouco depósito de fármaco ao fundo do recipiente e sem turvação do meio, indicando que a quantidade de fármaco não foi suficiente para estimar se o fármaco atingiu o equilíbrio. O ensaio conduzido com 30 mg de FP e o equivalente a 30 mg de fármaco na ML, tanto em água quanto no meio de dissolução, promoveram, ao final de 24 h, a turvação do meio de dissolução com deposição de partículas ao fundo (Figura 38, segunda linha, colunas 5 a 8). Nos tempos de 48 e 72 h foi possível notar que não houve diferença quanto à deposição de partículas ou à turbidez do meio. Desse modo, foi definido o tempo de 48 h, meio de HCl 0,1N 1% LSS (pH1,2) a 37 °C e a quantidade de 30 mg de FELO puro para o ensaio. Nas ML, a quantidade equivalente de fármaco (30 mg), foi calculada em relação às proporções de FELO e SNV encontradas nos *pellets* liquissólidos (1:2, 1:3, 1:4, 1:6 e 1:8).

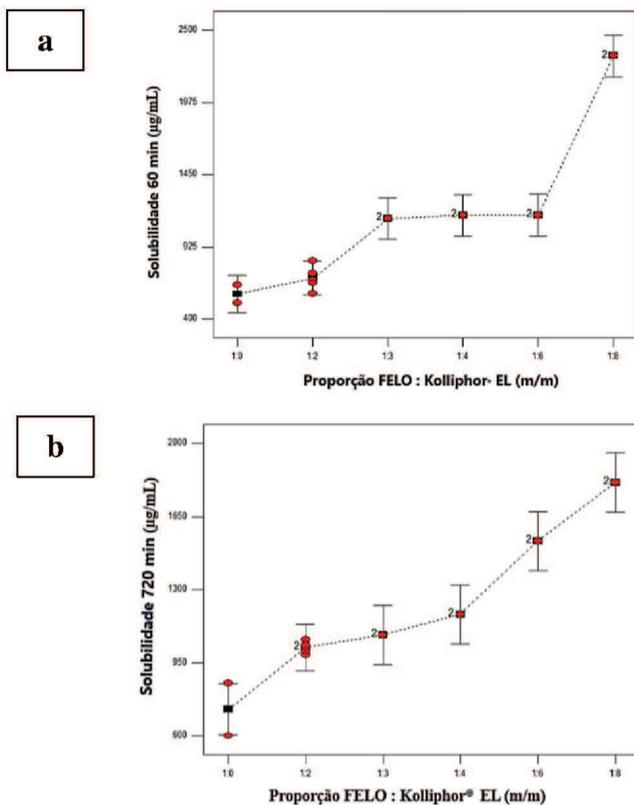
Figura 38. Ensaio preliminar de solubilidade do fármaco puro (FP) e da medicação líquida (ML) dos *pellets* liquissólidos em água e no meio de dissolução para determinação da quantidade em excesso de fármaco a ser utilizada no ensaio.



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Normalmente, a solubilidade em equilíbrio de um fármaco é realizada entre 24 e 48 horas a 37 °C, tempo necessário para o fármaco atingir o equilíbrio. Contudo, após ensaio conduzido nessas condições, foi verificado início de degradação do fármaco após 12 horas, mesmo com proteção contra luminosidade. Por esse motivo, a avaliação da solubilidade de FP e da ML no meio de dissolução foi conduzida por até 12 horas, com coletas em 60 e 720 min. Neste trabalho, o intuito foi realizar um comparativo entre a solubilidade da ML no meio de dissolução (Figura 39) e os perfis de dissolução dos *pellets* liquissólidos de felodipino (Figura 36), sendo suficiente, portanto, o tempo de 12 h de ensaio.

Figura 39. Relação entre a proporção felodipino:Kolliphor® EL (m/m) e a solubilidade no meio de dissolução nos tempos de 60 (a) e 720 (b) minutos.



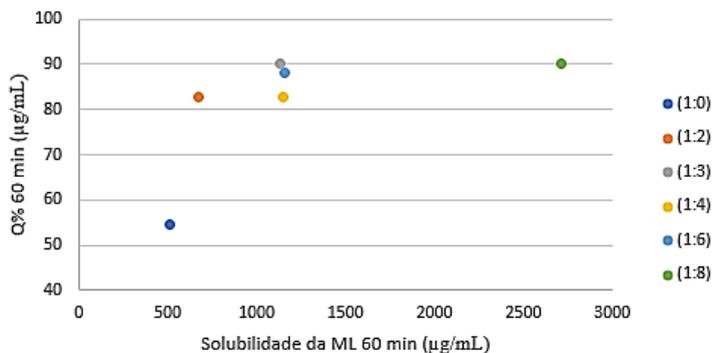
Fonte: Design Expert® 7.0.0

Ao analisar a figura 39, fica evidente a baixa solubilidade do fármaco puro (1:0), tanto em 60 quanto em 720 min, quando comparado às ML, com a presença do SNV, indicando que o Kolliphor® EL contribuiu de forma significativa para o aumento de solubilidade do fármaco. Pode-se observar ainda que, no tempo de 720 min, as formulações de ML não atingiram o equilíbrio. Isso era esperado, uma vez que foi utilizada a condição mais próxima da condição de equilíbrio do FELO sem a ocorrência de degradação.

Pode-se observar que uma maior proporção de SNV na ML promoveu o aumento da capacidade de solubilização do fármaco no meio de dissolução. Como explicado anteriormente, o Kolliphor® EL tende a formar micelas (BALAKRISHNAN et al., 2004), sequestrando fármacos hidrofóbicos e diminuindo a tensão interfacial. Isso provavelmente gerou o aumento da molhabilidade do fármaco na ML, levando a uma maior solubilidade no meio de dissolução.

Dessa forma, observa-se coerência entre os resultados dos perfis de dissolução dos *pellets* liquissólidos e a solubilidade do FELO na ML, no meio de dissolução utilizado (Figura 40). Conforme relatado na seção 4.3.2.6, o Kolliphor® EL tende a promover aumento da taxa de dissolução do FELO, principalmente quando a concentração desse é baixa, devido à maior fração molecular do fármaco dispersa no SNV. Desse modo, foi constatado que maiores proporções de SNV e menores proporções de fármaco (1:8; Figura 37) levaram a uma maior solubilidade.

Figura 40. Relação entre a solubilidade da ML e o percentual de fármaco liberado nos *pellets* (Q%) em 60 min, para as mesmas proporções de FELO:SNV.



Fonte: Elaborado pelo autor (2018).

Também é possível notar que houve aumento da solubilidade com o tempo de ensaio. As proporções de 1:3 a 1:6 apresentaram solubilidades semelhantes no tempo de 60 min., sendo melhor discriminadas após 720 min., verificando-se aumento proporcional da solubilidade em relação à diluição, especialmente para a proporção 1:6.

Neste estudo, foi observado que *pellets* liquissólidos produzidos com alto teor de Kolliphor® EL e até 20 % de FELO ($F_5K_{30}C_{30}$, $F_5K_{40}C_{10}$ e $F_{20}K_{40}C_{30}$) promoveram aumento da taxa de dissolução e melhora da solubilidade do fármaco, podendo ser aplicadas no desenvolvimento de medicamentos de alta dosagem, o que é um fator limitante nos compactos estudado por Spireas. *Pellets* liquissólidos contendo elevado teor de Kolliphor® EL também podem ser promissores para aumentar a taxa de dissolução e a solubilidade de outros fármacos pouco solúveis (SCB II e IV).

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

Pellets liquissólidos foram preparados de forma adequada por extrusão-esferonização, empregando planejamentos experimentais (mistura e MSR). Com a utilização dos planejamentos, reduziu-se o número de experimentos necessários para avaliar a influência dos componentes da formulação de sistemas liquissólidos (SNV, carreador, material de revestimento e fármaco) sobre as propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas dos *pellets*. A análise estatística para todas as respostas mostrou adequação da precisão (> 4) e excelentes coeficientes de correlação R^2 e R^2 ajustado, indicando a robustez dos modelos matemáticos obtidos. Nesse trabalho, foi possível obter *pellets* com elevado teor de SNV, de 40 % para o Kolliphor® EL e 31 % para o PEG 400, 8 vezes a quantidade de SNV em relação ao trabalho anteriormente publicado por nosso grupo de pesquisa (PEZZINI et al., 2016).

Na primeira etapa, para formulações sem a presença de fármaco, com a utilização do planejamento de mistura, foi constatado os seguintes resultados para as propriedades:

- **forma e superfície** (por MEV): as formulações preparadas com Kolliphor® EL apresentaram-se visualmente menos esféricas do que aquelas preparadas com PEG 400, provavelmente devido à menor plasticidade e maior elasticidade do Kolliphor® EL quando em contato com a água. A superfície apresentou-se mais rugosa para os *pellets* liquissólidos, especialmente com o aumento do teor de crospovidona.
- **quantidade de líquido de granulação requerida**: reduziu com o aumento do teor dos dois SNV, o que pode beneficiar a produção contendo fármacos termo instáveis, mas aumentou com o aumento dos teores de crospovidona e de CMC;
- **teor de umidade**: aumentou com o aumento do teor de todos os fatores (teores de SNV, crospovidona e CMC);
- **tamanho de partícula**: aumentou com o aumento do teor do Kolliphor® EL, e reduziu com o aumento do teor de crospovidona, atrelada à diminuição do teor de CMC (interação BC). O mesmo comportamento ocorreu para a matriz de PEG 400, mas sem a presença da interação.
- **dispersão do tamanho de partícula**: O aumento do teor de Kolliphor® EL, concomitantemente à diminuição dos teores de crospovidona (interação AB) ou de CMC (interação AC), resultou em maior DTP. Não foram observadas interações para

a matriz com PEG 400, sendo que a DTP aumentou com acréscimo do teor do PEG 400 e diminuição dos teores de crospovidona e de CMC;

- **densidades aparente, de compactação e real:** os valores de densidades aparente (ρ_a) e de compactação (ρ_c) diminuíram com o aumento do teor de crospovidona, e com o aumento do teor de Kolliphor® EL concomitantemente à redução da concentração de CMC (interação AC). O mesmo comportamento foi observado para a densidade real (ρ_r), mas sem a presença de interação AC. Na matriz com PEG 400, as densidades ρ_a , ρ_c e ρ_r não foram influenciadas por nenhum dos fatores.
- **ângulo de repouso:** aumentou com o acréscimo do teor de ambos os SNV, sem, entretanto, comprometer o fluxo das formulações por apresentarem AoR $< 34^\circ$. Houve interação entre os teores de SNV e de crospovidona e entre os teores de SNV e de CMC. Menores teores de CMC e de crospovidona combinados a elevados teores de SNV resultaram em aumento do ângulo de repouso estático.
- **razão de Hausner, índice de Carr, índice de esfericidade e friabilidade:** não foram influenciadas significativamente por nenhum dos fatores estudados, tanto para formulações da matriz com Kolliphor® EL quanto com PEG 400.
- A avaliação das propriedades de fluxo, utilizando o índice de Carr (IC) e a razão de Hausner (RH), resultou em valores abaixo de 10 % e entre 1,0-1,1, respectivamente, indicando excelentes propriedades de fluxo e compressibilidade.
- Todas as formulações apresentaram índice de esfericidade excelente ($> 0,8$). Os *pellets* liquissólidos apresentaram-se mais friáveis quando comparados aos convencionais, provavelmente devido ao menor teor de CMC.

Na segunda etapa do trabalho, com a inclusão do fármaco, foi possível obter *pellets* visivelmente esféricos com até 20 % de FELO e elevado teor de Kolliphor® EL (30 e 40 %), sendo este um dos aspectos positivos quando comparados ao liquissólidos compactos tradicionais. Por outro lado, formulações sem a presença do SNV (convencionais) apresentaram-se com superfície irregular e menos esféricas.

Com a utilização do planejamento de superfície de resposta (MSR), foi constatado que as propriedades:

- **rendimento total (RT) e rendimento da fração útil (RU)** aumentaram à medida que os teores de Kolliphor® EL e de fármaco aumentaram, sendo que o SNV teve maior influência. O teor de crospovidona não teve influência significativa;
- **tamanho de partícula** aumentou com o aumento do teor de Kolliphor® EL, não sendo influenciado pelos demais fatores. Os *pellets* convencionais apresentaram granulometria menor que aos *pellets* liquissólidos.;
- **densidades aparente e de compactação** aumentaram com o aumento do teor de fármaco, mas diminuíram com o aumento do teor de crospovidona. O teor de Kolliphor® EL não influenciou esta resposta;
- **índice de Carr (IC), razão de Hausner (RH):** houve aumento do valor de IC à medida que diminuíram os teores de SNV e de fármaco. Nenhum fator influenciou a RH. Todas as formulações mostraram excelentes propriedades de fluxo e compressibilidade, uma vez que o IC e a RH resultaram em valores abaixo de 10 % e entre 1,0-1,1, respectivamente;
- **ângulo de repouso (AoR) e índice de esfericidade (IE):** **AoR** aumentou com o acréscimo dos teores de Kolliphor® EL e de fármaco, todavia mantendo-se abaixo dos 30° para todas as formulações, sendo classificadas com fluxo excelente. Nenhum fator influenciou o IE, o qual apresentou valores > 0,8 para todas as formulações;
- **percentual de fármaco liberado (Q%)** nos tempos 20, 40 e 60 min aumentou com o aumento do teor de Kolliphor® EL e diminuiu com o aumento do teor de FELO. A partir de 90 min, apenas o teor do SNV influenciou positivamente. O perfil de liberação do FELO dos *pellets* contendo o Kolliphor® EL foi significativamente superior àquele dos *pellets* sem a presença do SNV, demonstrando a eficiência desse sistema em promover o aumento da taxa de dissolução do FELO.

Observou-se que uma maior proporção de SNV na ML promoveu o aumento da capacidade de solubilização do fármaco no meio de dissolução, provavelmente devido ao aumento da molhabilidade do

fármaco na ML. Foi observada correlação entre a performance de dissolução e a solubilidade da medicação líquida (ML) no meio de dissolução, evidenciando a influência positiva do Kolliphor® EL em aumentar a solubilidade do fármaco.

Os resultados desse trabalho demonstraram a possibilidade de avaliar a influência de ampla faixa de teor dos SNV, material carreador, material de revestimento e fármaco na produção de *pellets* liquissólidos, por meio de planejamentos experimentais, apresentando modelos matemáticos robustos.

O conhecimento da magnitude da influência dos fatores de formulação sobre as propriedades tecnológicas e biofarmacotécnicas analisadas permitiu uma melhor compreensão no estudo dos *pellets* liquissólidos, os quais podem ser utilizados como alternativa tecnológica importante na veiculação de fármacos de baixa solubilidade. Os resultados aqui demonstrados são inéditos, uma vez que não há na literatura estudos que abordam as influências de variáveis de formulação na produção de *pellets* liquissólidos.

6 PERSPECTIVA

Ensaio de citotoxicidade *in vitro* para o Kolliphor® EL estão sendo realizados em linhagens celulares (HUVEC e CACO-2), em colaboração com a Professora Dr^a. Tânia Beatriz Creczynski Pasa do Grupo de Estudo de Interações entre Macro e Micromoléculas (GEIMM – USFC).

Os resultados desse trabalho farão objeto de duas publicações em revistas de impacto na área. A primeira (Apêndice A) será submetida à Revista Materials Science and Engineering: C. A segunda, compondo a matriz de *pellets* contendo o fármaco FELO e o SNV Kolliphor® EL, será objeto de outra publicação, na qual pretende-se incluir o ensaio de toxicidade a ser realizado para este SNV.

REFERÊNCIAS

- 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, 1 out. 2010.
- 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.
- AMIDON, G. L. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. **Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN J. R. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Premier, p. 568, 2000.
- ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 15-28, 2014.
- ANTONY, J.; ANTONY, J. Fundamentals of Design of Experiments. **Design of Experiments for Engineers and Scientists**, p. 6–16, 1 jan. 2003.
- ANVISA. Ministério da Saúde (MS) - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, v. 2017, p. 22, 2017.
- ANZILAGGO, D. et al. Lquisolid systems: Understanding the impact of drug state (solution or dispersion), nonvolatile solvent and coating material on simvastatin apparent aqueous solubility and flowability. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 175, p. 36–43, 1 mar. 2019.
- AZHARSHEKOUFEH, B. L. et al. Lquisolid technology: What it can do for NSAIDs delivery? **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 136,

p. 185–191, 2015.

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.

BALAKRISHNAN, A. et al. Surfactant-mediated dissolution: Contributions of solubility enhancement and relatively low micelle diffusivity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, p. 2064–2075, 1 ago. 2000.

BARANAUSKAITE, J. et al. Effect of liquid vehicles on the enhancement of rosmarinic acid and carvacrol release from oregano extract liquisolid compacts. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 539, n. 2, p. 280–290. Dez. 2017.

BASF. Kolliphor EL. n. September 2007, p. 1–12, 2008.

BEAKAWI AL-HASHEMI, H. M.; BAGHABRA AL-AMOUDI, O. S. A review on the angle of repose of granular materials. **Powder Technology**, v. 330, p. 397–417, 1 maio 2018.

BECHGAARD, H.; NIELSEN, G. H. Controlled-Release Multiple-Units and Single-Unit Doses a Literature Review. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 4, n. 1, p. 53–67, 20 jan. 1978.

BECHGAARD, H. Critical factor influencing gastrointestinal absorption: what is the role of pellets? **Acta Pharmaceutica Technologica**, V.28, p. 149–157, 1982.

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, jan. 2013.

BERINGHS, A. O. **Estratégias tecnológicas para a incorporação de microesferas contendo extrato padronizado de *Cecropia glaziovii* Snethl. obtido por turboextração em sistemas carreadores multiparticulados.** 2015. Dissertação de mestrado em Farmácia, Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

BIKIARIS, D.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; STERGIOU, A.; PAVLIDOU, E.; KARAVAS, E.; KANAZE, F. GEORGARAKIS, M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble

drugs. Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta** , v. 439, p. 58–67, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa, 2010a.

BRITISH PHARMAKOPEIA 2013. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, The Stationery Office, 2013. 6 v.

BRITO, J.; POZO, A.; GARCÍA, C.; NÚÑEZ-VERGARA, L. J.; MORALES, J.; GÜNTHER, G.; PIZARRO, N. Photodegradation of nimodipine and felodipine in micro heterogeneous systems. **Journal of the Chilean Chemical Society**. v. 57, n. 3, p. 1313-1317, 2012.

BRUNS, R. E.; SCARMINIO, S. I.; NETO, B. B. **Como fazer experimentos. Pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria**. 4o ed. São Paulo: editora da Unicamp. 2010.

CARDOZA, R. M.; AMIN, P. D. A stability indicating LC method for felodipine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 27, p. 711-718, 2002.

CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chemical Engineering**, v. 72, n. 2, p. 163–168, 1965.

CORNELL, J. A. **Experiments with mixtures : designs, models, and the analysis of mixture data**. [s.l.] Wiley, 2002

CRISTOFOLETTI, R.; CHIANN, C.; DRESSMAN, J. B.; STORPIRTIS, S. A comparative analysis of biopharmaceutics classification system and biopharmaceutics drug disposition classification system: a cross-sectional survey with 500 bioequivalence studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 9, p. 3136-44, 2013.

CROUTER, A.; BRIENS, L. The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. **AAPS PharmSciTech**, v. 15, n. 1, p. 65–74, 2014.

CROWDER, T. M.; HICKEY, A. J. The physics of powder flow applied to pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Technology**, v. 24, p. 50-58, 2000.

DA, D.; ELIAS, H. **APLICAÇÕES DE PLANEJAMENTO DE EXPERIMENTO PARA DADOS NÃO NORMAIS**. Disponível em: <<http://www.im.ufrj.br/estatistica/web/wp->

content/uploads/2016/04/2014_-Diogo_da_Hora.pdf>. Acesso em: 7 fev. 2019.

DE CASTRO, W. V. et al. The Influence of Formulation on the Dissolution Profile of Diclofenac Sodium Tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 32, n. 9, p. 1103–1109, 25 jan. 2006.

DI, L.; FISH, P. V.; MANO, T. Bridging solubility between drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 9–10, p. 486–495, maio 2012.

DI, L.; KERNS, E. H.; CARTER, G. T. Drug-like property concepts in pharmaceutical design. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 19, p. 2184–2194, 2009.

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

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, 1 jan. 2009.

EDRAKI, N.; MEHDIPOUR, A.R.; KHOSHNEVISZADEH, M.; MIRI, R. Dihydropyridin es: evaluation of their current and future pharmacological applications. **Drug Discovery Today**. v.14, n.21-22, p.1058-1066. 2009.

ELKORDY, A. A. et al. Lquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: effect of choice of non-volatile liquid vehicles. **International journal of pharmaceutics**, v. 434, n. 1–2, p. 122–32, 15 set. 2012.

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, set. 2013.

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

FAHMY, R.; KASSEM, M. 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, ago. 2008.

FERRAZ, HUMBERTO G.; PEZZINI, BIANCA R.; SONAGLIO, D.; SILVA, Marcos A Segatto; BERINGHS, ANDRÉ O.; ESPÍNDOLA, Brenda; STULZER, HELLEN K. . 'Sistemas multiparticulados liquissólidos para administração oral, processo de obtenção dos mesmos e seus usos'. (2016). Brasil Patente BR1020160155533.

FERREIRA ROSA, M. Intrinsic Dissolution : Concepts and Applications on Pharmaceutical. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. IX, n. 1, p. 49–61, 2012.

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. 1–2, p. 86–94, 5 jul. 2015.

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

GANESAN, V.; ROSENTRATER, K. A.; MUTHUKUMARAPPAN, K. Flowability and handling characteristics of bulk solids and powders - a review with implications for DDGS. **Biosystems Engineering**, v. 101, n. 4, p. 425–435, 2008.

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, 1 nov. 2013.

GELDERBLOM, H. et al. Cremophor EL: The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. **European Journal of Cancer**, v. 37, n. 13, p. 1590–1598, 2001.

GHEBRE-SELLASSIE, I. **Pharmaceutical pelletization technology**. [s.l.] M. Dekker, 1989.

GHEBRE-SELLASSIE, I. et al. **Pharmaceutical extrusion technology, second edition**. 2. ed. [s.l.: s.n.].

GOLDBERG, A. H.; GIBALDI, M.; KANIG, J. L. Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs via solid Solutions and

Eutectic mixtures II: Experimental Evaluation of a Eutectic Mixture: Urea-acetaminophen System. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, n. 5, p. 482–487, 1 maio 1966.

GOODMAN, L. S.; BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, J. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012.

GOTO, T.; MORISHITA, M.; KAVIMANDAN, N. J.; TAKAYAMA, K.; PEPPAS, N. A. Gastrointestinal Transit and Mucoadhesive Characteristics of Complexation Hydrogels in Rats. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 2, p. 462-469, 2006.

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

GURUNATH, S. et al. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Journal of Pharmacy Research**, v. 6, n. 4, p. 476–480, abr. 2013.

HAUSNER, H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. **International Journal of Powder Metallurgy**, v. 3, n. 4, p. 7–13, 1967.23

HELLÉN, L.; YLIRUUSI, J. Process variables of instant granulator and spheroniser: III. Shape and shape distribution of *pellets*. **Int. J. Pharm.**, v.96, p.217-223, 1993

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

HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, R.; VELASCO, M.; ARMAS-HERNÁNDEZ, M. J.; ARMAS-PADILLA, M. C. Update on the use of calcium antagonists on hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 16, suppl. 1, p. S114–S117, 2002.

HICKEY, A. J.; CROWDER, T. M.; LOUEY, M. D.; ORR, N. **A Guide to Pharmaceutical Particulate Science**. 256 p. Londres: Taylor & Francis, 2003.

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, 30 nov. 2016.

ICH. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). **International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use**, 2015.

JAVADZADEH, Y. et al. An Investigation of Physicochemical Properties of Piroxicam Liquisolid Compacts. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 12, n. 3, p. 337–343, 7 jan. 2007.

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. 1–2, p. 26–34, ago. 2007.

JAVAHERI, H.; CARTER, P. A.; ELKORDY, A. A. Wet Granulation to Overcome Liquisolid Technique Issues of Poor Flowability and Compactibility: A Study to Enhance Glibenclamide Dissolution. **Journal of Pharmaceutics and Drug Development**, out. 2014.

JAVIDNIA, K.; HEMMATEENEJAD, B.; MIRI, R.; SAEIDI-BOROJENI, M. Application of a self-modeling curve resolution method for studying the photodegradation kinetics of nitrendipine and felodipine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 46, n. 3, p. 597–602, 2008.

JIAO, D. et al. Mixture design of concrete using simplex centroid design method. **Cement and Concrete Composites**, v. 89, p. 76–88, 1 maio 2018.

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, nov. 2011.

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, 25 out. 2013.

KOESTER, M. et al. Systematic evaluations regarding interparticular mass transfer in spheronization. **International journal of pharmaceutics**, v. 431, n. 1–2, p. 84–9, 15 jul. 2012.

KOESTER, M.; THOMMES, M. New insights into the pelletization mechanism by extrusion/spheronization. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 4, p. 1549–51, dez. 2010.

KOHLI, K. et al. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 21–22, p. 958–965, nov. 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.

KOROLKOVAS. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. P.680, 2010.

KOVATS, S. H. et al. Population data analysis of dissolution time profiles: Assessment of physicochemical properties of the drug, drug particles and the pharmaceutical formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, p. 245–254, 2015.

KRABER, S. **Design Expert 7.0.0 software: DX7Help**, 2005.

KULKARNI, A. S. et al. **Liquisolid Systems: A Review**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://ijpsnonline.com/Issues/795_full.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2018.

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

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal Pharmaceutical Biopharm**, v. 50, p. 47–60, 2000.

LIEW, C. V.; CHUA, S. M.; HENG, P. W. S. Elucidation of spheroid formation with and without the extrusion step. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 1, p. 70–81, 2007.

LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, n. 1, p. 235–249, 2000.

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

LUJAN-MORENO, G. A. et al. Design of experiments and response

surface methodology to tune machine learning hyperparameters, with a random forest case-study. **Expert Systems with Applications**, v. 109, p. 195–205, nov. 2018.

MALINOWSKI, H.J.; SMITH, W.E. Use of factorial design to evaluate granulations prepared by spheronisation. *J. Pharm. Sci.*, v.64, n.10, p.1688-1692, 1975

MARTIN-FACKLAM, M. et al. Dose-dependent increase of saquinavir bioavailability by the pharmaceutical aid cremophor EL. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 6, p. 576–581, 1 jun. 2002.

MARTÍNEZ, À.; RIU, J.; RIUS, F. X. Lack of fit in linear regression considering errors in both axes. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 54, n. 1, p. 61–73, 1 dez. 2000.

MARTÍNEZ, P. B.; NAVARRO, M. G. Dissoluciones. In: VILA JATO, J. L. **Tecnología Farmacéutica: Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacêuticos y Operaciones básicas**, p. 6-142, 2001.

MAX, H. et al. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. Avaliação das características física de pellets. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. [s.l: s.n.]. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n3/a02v42n3>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

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. 1–2, p. 310–7, 17 jan. 2012.

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, 1 dez. 2016.

MYERS, R. H.; MONTGOMERY, D. C.; ANDERSON-COOK, C. M. **Response Surface Methodology:Process and Product Optimization Using Designed Experiments**. 3ª ed, p. 680, Wiley & Sons Inc., 2009.

NETO, L. A celulose na farmácia. **Caderno de farmácia**, v. 13, n. 1, p. 19-23, 1997.

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 & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques**, 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, fev. 2011.

PAIXÃO, P. et al. Evaluation of dissolution profile similarity – Comparison between the f2, the multivariate statistical distance and the f2 bootstrapping methods. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 112, p. 67–74, 2017.

PANDEY, M. M.; JAIPAL, A. KUMAR, A. MALIK, R. CHARDE, S. Y. Determination of pKa of felodipine using UV–Visible spectroscopy. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 115, p. 887–890, 2013.

PAULO, F.; SANTOS, L. Design of experiments for microencapsulation applications: A review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 77, p. 1327–1340, 1 ago. 2017.

PEZZINI, B. R. et al. Liquisolid technology applied to pellets: Evaluation of the feasibility and dissolution performance using felodipine as a model drug. **Chemical Engineering Research and Design**, 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, 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.; RAHMAN, S. R.; NEWTON, J. M. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of *pellets* using image analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 192, n. 2, p. 123–138, 1999.

RANGA, S. et al. Review Article A Review on Design OF Experiments (DOE). **International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 216–224, 2014.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Pharmaceutical Press, Sixth edition, 2009.

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, dez. 2004.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. Avaliação das características física de *pellets*. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, 2006.

SANTOS, W. C. ; et al. Virtual Quim. |Vol 7| |No. 4| |1535-1551| Rev. Virtual Quim. v. 7, n. 4, p. 1535, 2015.

SARIPELLA, K. K.; MALLIPEDDI, R.; NEAU, S. H. Crospovidone Interactions with Water. I. Calorimetric Study of the Effect of Polyplasdone Particle Size on Its Uptake and Distribution of Water. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 2, p. 669–675, fev. 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, ago. 2010.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, n. 1–2, p. 1–10, 19 mar. 2004.

SCHUURHUIS, G. J. et al. The polyoxyethylene castor oil cremophor EL modifies multidrug resistance. **British Journal of Cancer**, v. 62, n. 4, p. 591–594, 1990.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**; v. 95, n.1 (1), p. 1-51, 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, out. 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, 1 nov. 2012.

SONAGLIO, D.; BATAILLE, B.; JACOB, M. Effects of extrusion and formulation parameters on the production of paracetamol-microcrystalline cellulose extrudates. **Pharmaceutica Acta Helveticae**, v. 72, n. 2, p. 69–74, 1 abr. 1997.

SONAGLIO, D. Developpement de systemes multiparticulaires par extrusion/spheronisation: Etude Physico-Chimique et Pharmacotechnique de Spheroides a base de Polymeres Cellulosique, 1996. Tese de doutorado em ciência químicas e biológicas. Université Montpellier I, U.M.I, França.

SPIREAS, S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 166, n. 2, p. 177–188, 18 maio 1998.

SPIREAS, S. **Liquisolid systems and methods of preparing same**, 2002.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **Liquisolid systems and methods of preparing same**, 1998.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **Liquisolid systems and methods of preparing same**, 1999.

SPIREAS, S.; BOLTON, S. M. **Liquisolid systems and methods of preparing same**, 2000.

SPIREAS, S. S.; JAROWSKI, C. I.; ROHERA, B. D. Powdered Solution Technology: 25 Principles and Mechanism. **Pharmaceutical Research**, v. 9, n. 10, p. 1351–1358, 1992.

SPIREAS, S.; SADU, S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 166, n. 2, p. 177–188, 18 maio 1998.

SPIREAS, S.; SADU, S.; GROVER, R. In vitro release evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 87, n. 7, p. 867–72, jul. 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. 163–8, fev. 1999.

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, maio 2014.

SUROV, A. O.; SOLANKO, K. A.; BOND, A. D.; PERLOVICH, G. L.; BAUER BRANDL, A. Crystallization and Polymorphism of Felodipine. **Crystal Growth & Design**, v. 12, p. 4022–4030, 2012.

TAMBOSI, G. et al. Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology. **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 23, n. 4, 6 dez. 2018.

TEÓFILO, R. F.; FERREIRA, M. M. C. Quimiometria II: planilhas eletrônicas para cálculos de planejamentos experimentais, um tutorial. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 338–350, abr. 2006.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA: **The National Formulary Rockville**, Md.: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2013. 3 v.

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.

TRACHE, D. et al. Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application—A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 789–804, 2016.

TRIGGLE, D.J. Calcium channel antagonists: clinical uses--past, present and future. **Biochemical Pharmacology**. v.74, n.1, p.1-9, 2007.

TSUBAKI, J.; JIMBO, G. A proposed new characterization of particle shape and its application. **Powder Technoly**, v. 22, p. 161-169, 1979.

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, set. 2014.

VERHEYEN, P.; STEFFENS, K.-J.; KLEINEBUDDE, P. Use of crospovidone as pelletization aid as alternative to microcrystalline cellulose: effects on pellet properties. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 35, n. 11, p. 1325–1332, 16 nov. 2009

VOGT, M.; KUNATH, K.; DRESSMAN, J. B. Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 330-337, 2008.

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

YASUJI, T.; TAKEUCHI, H.; KAWASHIMA, Y. Particle design of poorly water-soluble drug substances using supercritical fluid technologies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 3, p. 388–398, fev. 2008.

WANG, L.; SONG, Y.; YANG, P.; TAN, B.; ZHANG, H.; DENG, Z. Preparation and thermodynamic properties of Felodipine form IV. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, p. 947–951, 2015.

ZHOU, Z. et al. Statistical investigation of simulated intestinal media composition on the equilibrium solubility of oral drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 95–104, 2017.

APÊNDICE A

Liquisolid Pellets: Mixture Experimental Design Assessment of Critical Quality Attributes Influencing the Manufacturing Performance via Extrusion-Spheronization

Aline Benedita dos Santos Fonseca^a, André O'Reilly Beringhs^{a,c},
Humberto Gomes Ferraz^b, Hellen Karine Stulzer^a, Bianca Ramos
Pezzini^a, Diva Sonaglio^a

^a Department of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

^b Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

^c Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Connecticut, Storrs, United States of America

Corresponding Author:

Diva Sonaglio, Ph.D.

Universidade Federal de Santa Catarina

Departamento de Ciências Farmacêuticas

Rua Roberto Sampaio Gonzaga

88040-900 – Florianópolis SC, Brazil.

Phone: +55 (48) 3721-5067

diva.sonaglio@ufsc.br

ABSTRACT

In this study, a Quality by Design approach was taken to evaluate the influence of several formulation parameters on critical quality attributes of liquisolid pellets obtained by extrusion-spheronization, using two mixture experimental designs, one applied to the non-volatile solvent (NVS) Kolliphor® EL, other to PEG 400. The studied parameters were the concentrations of NVS (A-Kolliphor® EL, 0-40 % / PEG 400, 0-31.1; % w/w), coating material (B-crospovidone, 0-50 %) and carrier (C-microcrystalline cellulose, MCC, 27-100 %). For both matrices, increasing crospovidone content led to higher surface roughness of the liquisolid pellets; the amount of required granulation liquid decreased with the increase of the NVS content, but increased with the increase of crospovidone and CMC levels; increasing any of the studies factors led to

an increase in residual humidity of the formulations. On the other hand, particle size increased with the increase of the Kolliphor® EL level, but reduced with the increase in crospovidone content associated to the decrease of CMC content (BC interaction). For PEG 400 occurred the same behavior, but without the presence of BC interaction. An increase in Kolliphor® EL content associated with a reduction in crospovidone (AB interaction) or MCC (AC interaction) results in broader particle size. The same behavior was observed for PEG 400, but without the presence of AB and AC interactions. Bulk and tapped density decreased with the increase of crospovidone content, and with the increased of Kolliphor® EL content associated to the decrease of CMC content (AC interaction). Lower true density values were found with increase in Kolliphor® EL content and decreasing MCC concentration. No factor influenced the densities (bulk, tapped and real) for PEG 400. Carr's Index, Hausner Ratio, aspect ratio and friability were not significantly influenced by any of the studied parameters. The angle of repose increases with increase in both NVS content, although this increase did not compromise the formulations' flowability. The understanding of the influence of each formulation parameter on critical quality attributes of liquisolid pellets is essential for further development of this novel system into a viable technological platform to orally deliver.

Keywords

Liquisolid pellets, Kolliphor® EL, PEG 400, crospovidone, extrusion-spheronization, mixture experimental design

1. Introduction

Oral dosage forms are a popular choice on the development of new pharmaceuticals due to the high degree of dose uniformity, drug stability and increased patient compliance and adherence [1,2]. The development of oral dosage forms is mainly guided by the physicochemical properties of the drug considering bioavailability is directly dependent on the ability of the dosage form to release the drug in the gastrointestinal fluids within a reasonable time-frame to exert a therapeutic response [3, 4]. In this sense, the drug aqueous solubility is a major challenge to pharmaceutical industries, especially considering the vast majority of newly developed drug compounds belong to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II (low solubility/high permeability) and IV (low solubility/low permeability) [5,6], demanding the use of novel technologies to work around the drug's

intrinsic bioavailability limitations [3,4,7,8]. Among these technologies, liquisolid systems have shown promise as they rely only on equipment already present in solid manufacturing lines to be prepared, significantly reducing costs and assisting its scalability [9,10].

The liquisolid concept was first idealized by Spireas and collaborators and applied to capsules and tablets (liquisolid compacts) [11-15]. It consists on the dispersion of a drug in a non-volatile solvent (NVS) (e.g. polyethylene glycols, polysorbates), forming a liquid medication. Afterwards, the liquid medication is adsorbed onto a carrier excipient, which displays high porosity and adsorption capacity (e.g. microcrystalline cellulose, MCC), originating a wet powder mass. Next, a coating material of very fine particle size distribution (e.g. colloidal silicon dioxide) is added to the wet mass to deposit on the surface of the wet carrier particles, conferring a dry-like appearance to the mixture. This final mixture will be subsequently transformed into a final dosage form (e.g. liquisolid tablets, capsules or pellets) [9-16].

The NVS are organic compounds, inert, liquid at room temperature, miscible with water and selected based on their capacities of solubilizing a desired drug. In general, the higher the solubility of the drug in a NVS, the higher its dissolution rate will be after the liquisolid formulation is fully manufactured [17]. Among the commonly used NVS, polyethylene glycols (PEG) of several molecular weights have shown promising results due to their high hygroscopicity, aqueous miscibility and low oral toxicity [18]. Another NVS commonly used is Kolliphor[®] EL (macrogolglycerol riconolate), a hydrophilic surfactant previously named Cremophor[®] EL. Several authors have demonstrated the successful preparation of Cremophor[®]-based liquisolid systems with increased drug dissolution rates when compared to other NVS, including PEG 400 [9,19, 20].

Nonetheless, one of the major issues faced by traditional liquisolid compacts is the drug dose and NVS limitation, as compacts usually cannot accommodate for high doses of drug (and the associated increase in NVS needed to increase its dissolution rate and extent) in a single unit-dose (one single tablet) [20, 21]. In this sense, liquisolid pellets provide an improved platform to administer higher doses of drugs when higher amounts of NVS are needed [20].

The liquisolid pellets technology has been first developed by our research group in 2016 [9, 10], combining the advantages of liquisolid systems with the biopharmaceutical benefits of multiparticulate dosage forms (i.e. pellets) when compared with other oral dosage forms. Liquisolid pellets allow for easy dose adjustment, better drug distribution

throughout the gastrointestinal tract, reduction in mucosa irritability and improved drug dissolution kinetics due to increased surface area of the dosage form [22-24].

Unlike classic liquisolid compact formulations, when the liquid medication is transformed into pellets, compaction issues are no longer concerning. However, liquisolid pellets must still be assessed based on flowability, manufacturability (that is, can the wet mass be extruded and spheronized into spherical pellets?), aspect ratio, morphology and particle size distribution.

The use of Quality by Design (QbD) approaches is of extreme relevance for the development of dosage forms, especially when several formulation and process variables are involved. QbD allows for rational planning and execution of experiments, while extracting the most information possible by applying mathematical models to describe the formulation behavior under known conditions, and predict it under unknown ones [27]. The construction of an experimental design involves the selection of parameters and the choice of responses. The mixture experimental design, as any model, is a simplified representation in analytical form of a given reality. Mixture designs allows for axial combinations among several components to a total of 100% content, thus it is extremely useful to develop novel pharmaceutical formulations [28, 29].

This study described the continuity of a previous work published by our group [9], where the need of better understanding the impact of formulation parameters on critical quality attributes of pellets prepared by extrusion-spheronization was identified. Therefore, the goal of this work was to study several combinations of key-components in liquisolid formulations (concentrations of NVS, carrier and coating materials) on critical quality attributes of the prepared products. Employing mixture designs, the output parameters studied were (1) quantity of granulation liquid required for extrusion-spheronization, (2) residual moisture, (3) average particle size and particle size distribution, (4) bulk, tapped and true densities, (5) Carr's Index, (6) Hausner Ratio, (7) sphericity index, (8) angle of repose and (9) friability.

2. Materials and methods

2.1 Materials

Microcel[®] (MCC 101) was supplied by Blanver Farmoquímica Ltda (Cotia, Brazil). Kolliphor[®] EL (macrogolglycerol ricinoleate) and

Kollidon® CL-SF (crospovidone) were donated by BASF (Germany). PEG 400 (polyethylene glycol) was supplied by Vetec Química Fina (Brazil). Other reagents and chemicals were HPLC- or analytical-grade, unless otherwise specified.

2.2 Mixture experimental design

The choice of factors and levels was performed based on empirical screenings and previously published data [9]. Two Mixture-type experimental matrices were designed (Design Expert, version 7.0.0 Stat Ease, USA) to study the NVS individually, one employing Kolliphor® EL and the other PEG 400. The experimental domain was constructed varying three factors over three levels (Table 1), resulting in 9 formulations (3 replicates) for the NVS Kolliphor® EL, and 8 formulations for the NVS PEG 400. The critical quality attributes (responses) assessed were: amount of granulation liquid (GL) required for extrusion/spheronization, residual moisture (MT), average particle size (PS), particle size distribution (PSD), bulk density (ρ_b), tapped density (ρ_t), true density (ρ_r), Carr's Index (CI), Hausner Ratio (HR), aspect ratio (AT), angle of repose (AoR), friability (FR). All hierarchical terms and interactions were evaluated by analysis of variance (ANOVA) to determine the statistical relevance of each term. Mathematical models were determined by linear regression, taking into account the statistically relevant terms ($p < 0.05$). Lack of Fit (LOF) was assessed to determine the fitness of each mathematical model, where a non-significant LOF ($p > 0.05$) is required [30]. R-Squared, adjusted R-squared and adequate precision were determined. Adequate precision measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable and indicates an adequate signal, indicating that the mathematical model can be used to navigate the design space.

Factors	Levels	
	Minimum (-1)	Maximum (+1)
(A) Kolliphor® EL, or	0.0	40
(A) PEG 400 (% w/w)	0.0	31.1
(B) Crospovidone (% w/w)	0.0	50.0
(C) MCC (% w/w)	27.0	100.0

Table 1: Mixture experimental domain.

2.3 Pellets Manufacturing

Liquisolid pellets were manufactured via extrusion-spheronization. The NVS (Kolliphor[®] EL or PEG 400) was incorporated into the carrier material (MCC) under concentrations predefined as shown in Table 1. The coating material (crospovidone) was added to the mixture, forming the liquisolid powdered system. The granulation liquid (purified water) was added slowly to the pre-formed liquisolid powder until adequate plasticity for extrusion-spheronization was achieved. The wet mass was immediately extruded using a roll-extruder through a 1.0 mm perforated mesh at 16 rpm (Extruder 20, Caleva Ltd., England). Extrudates were transferred to a spheronizer (Spheronizer 120, Caleva Ltd., England) equipped with a cross-hatched plate (3 mm) and spheronized at 1000 rpm until adequate sphericity was visually achieved. Pellets were collected and transferred to a fluid-bed dryer (Mycrolab, Huttlin Ltd., Germany). Drying was performed afterwards for 15 min (air flow: 1.5 m³/h; temperature: 60 °C; initial batch weight: 50 g). Conventional formulations, that is, formulations without NVS Kolliphor[®] EL or PEG 400 were also manufactured for comparison purposes. The dried pellets were sieved and the usable fraction (1.18 – 0.5 mm) was separated for further analysis.

Formulations were named based on the NVS type and content (e.g. *K* for Kolliphor[®] EL, or *P* for PEG 400), followed by the crospovidone concentration. For instance, a formulation containing Kolliphor[®] EL 24.7% w/w and crospovidone 0.3% w/w is named *K*_{24.7}*C*_{0.3}. Conventional pellets, which did not contain NVS, were named based on the crospovidone content only. For instance, conventional pellets with crospovidone 0.3% w/w were named *CC*_{0.3}. The remaining weight-content of each formulation referred to MCC. That is, for *K*_{24.7}*C*_{0.3}, the MCC content is the remaining amount to 100% (MCC = 75% w/w).

2.4 Scanning Electron Microscopy (SEM)

Scanning Electron Microscopy analyses were performed using the electron microscope JEOL – 6701F (JEOL, Japan), at an accelerating voltage of 10 kV. Samples were coated with a fine gold layer (Denton Vacuum Desk V, Japan) prior to SEM analyses and magnified to 33, 250 and 2000x.

2.5 Residual moisture, average diameter and aspect ratio

Residual moisture contents post-manufacturing were determined using a thermogravimetric infrared balance (MB45 Moisture Analyzer, Ohaus, USA) [31].

The average diameters and aspect ratios ($n = 50$) of the sieved fractions were determined according to a previously published methodology [9].

2.6 Determination of densities and flow properties

Density values (bulk, tapped and true) were determined as described by Beringsh et al. [32]. The flow properties (static angle of repose, Hausner Ratio and Carr's Index) of the pellets were determined as specified in [33].

2.7 Abrasion Resistance Test (Friability)

Around 1 g of pellets ($n = 3$) were transferred to a friability tester (300, Nova Ética, Brazil) and mixed with 20 glass beads (4 mm diameter). Tests were performed for 4 min at 25 rpm for each sample. After, the glass beads were carefully removed and sample was sieved (250 μm mesh) to remove detached fine particles, and pellets were re-weighed. Friability was determined as the percentage of weight loss due to abrasion [34].

3 Results and Discussion

3.1 Morphology and Aspect Ratio

The pellets' aspect ratio can significantly influence the overall flowability of the formulation. Micrographs taken of both liquid and conventional pellets (Figure 1) showcased spherical morphologies, as expected for properly-manufactured pellets by extrusion-spheronization. The surface of conventional pellets (Figure 1, first row) is visibly smoother when compared with liquid pellets. An increase in surface roughness was noticed as the crospovidone content increased in the formulations, and this effect was noticed regardless the NVS chosen: Kolliphor® EL (Figure 1, second row) or PEG 400 (Figure 1, third row). Crospovidone has a very fine granulometric distribution and it is expected to increase the overall roughness of the pellets as it adsorbs to the surface of the liquid medication-rich MCC particles. Kolliphor® EL formed less spherical

pellets when compared with PEG 400, as noted due to the presence of halter-like particles (intermediate form between extrudates and spherical pellets), which did not break during spheronization. This effect can be associated to the reduced plasticity and increased elasticity of Kolliphor® EL, which is known to form rubber-like blends with water [35]. However, an increase in spheronization time can lead to a reduction – or even disappearance – of these intermediate forms. On the other hand, liquisolid pellets prepared with PEG 400 showed more spherical morphology without halter-like particles, as expected due to PEG’s plasticizing effect.

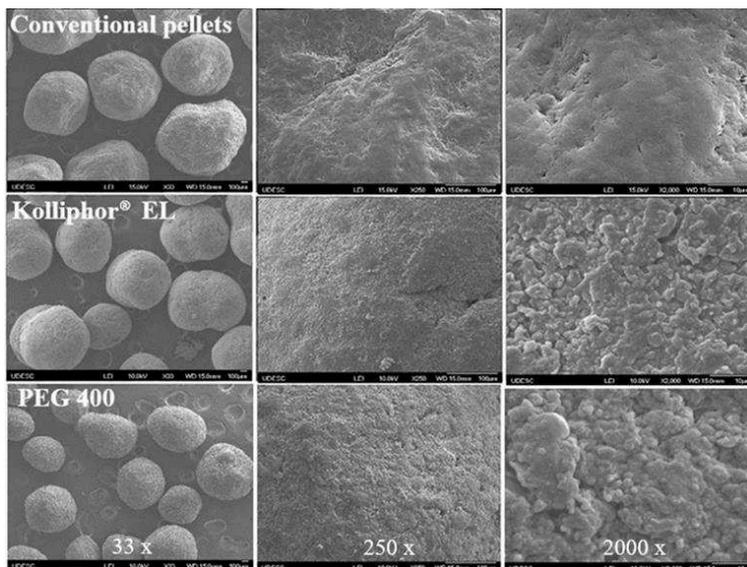


Figure 1. Representative Scanning Electron Micrographs of conventional pellets (first row; CC_0), Kolliphor® EL liquisolid pellets (second row; $K_{31.1}C_{41.9}$) and PEG 400 liquisolid pellets (third row; $P_{31.1}C_{41.9}$) at 33, 250 and 2000x magnifications (first, second and third column, respectively).

3.2 Experimental Design

The statistical analysis of all responses, in both experimental matrices (Kolliphor® EL or PEG 400) showed adequate precision (> 4) without lack of fit (LOF; $p > 0.0\%$). Excellent correlation coefficients R^2 and Adjusted R^2 , showcasing the robustness of the mathematical models developed (Tables 3, 4 and 5).

The graphical outputs of mixture experimental designs are triangular in shape, and warmer colors (red – yellow) represent areas of higher influence, whereas colder colors (blue and green) represent areas of lower influence of the factors over the responses. The presence of curvature is indicative of interaction (binary or ternary) among individual components. The absence of interactions results in plots with unidirectional surfaces [28]. The responses obtained for the matrices prepared using both Kolliphor® EL and PEG 400 are displayed in Table 2.

<i>Form*</i>	<i>GL</i> (g)	<i>MT</i> (%)	<i>PS</i> (μm)	<i>PSD</i> (μm)	<i>ρ_b</i> (g/cm^3)	<i>ρ_t</i> (g/cm^3)	<i>ρ_r</i> (g/cm^3)	<i>CI</i> (%)	<i>HR</i>	<i>AR</i>	<i>AoR</i> ($^\circ$)	<i>FR</i> (%)
<i>K_{24.7} C_{0.3}</i>	28.4	2.66	822.57	158.73	0.53	0.55	1.39	4.44	1.05	0.93	25.33	1.21
<i>K_{31.1} C_{41.9}</i>	35.2	6.91	673.68	357.14	0.53	0.55	1.28	3.51	1.04	0.95	25.00	3.16
<i>C C₀</i>	72.4	2.36	895.84	82.64	0.82	0.86	1.40	3.95	1.04	0.92	18.46	1.65
<i>C C_{25.5}</i>	70.6	7.87	506.51	142.86	0.60	0.65	1.45	6.86	1.07	0.93	22.54	1.49
<i>K_{24.7} C_{0.3}</i>	36.7	4.50	788.23	161.29	0.56	0.59	1.44	4.34	1.05	0.91	22.86	1.99
<i>K_{31.1} C_{41.9}</i>	38.2	7.46	605.60	238.10	0.50	0.52	1.26	4.73	1.05	0.88	24.65	1.35
<i>CC_{50.3}</i>	62.1	9.18	510.93	142.86	0.46	0.49	1.39	6.02	1.06	0.92	20.96	0.96
<i>K_{31.1} C_{41.9}</i>	39.2	6.85	539.56	256.41	0.48	0.52	1.29	6.38	1.09	0.93	24.42	2.37
<i>K₄₀ C₀</i>	23.5	2.64	622.65	500.00	0.52	0.55	1.33	6.20	1.07	0.87	34.00	0.27
<i>P_{24.7} C_{0.3}</i>	38.2	5.65	734.31	196.8	0.61	0.62	1.43	2.99	1.03	0.91	25.32	1.21
<i>P_{31.1} C_{41.9}</i>	42.2	8.85	506.51	222.22	0.51	0.52	1.28	3.64	1.04	0.94	27.79	0.95
<i>C C₀</i>	72.4	2.36	895.84	82.64	0.82	0.86	1.40	3.95	1.04	0.92	18.46	1.65
<i>C C_{25.5}</i>	70.6	7.87	506.51	142.86	0.60	0.65	1.45	6.86	1.07	0.93	22.54	1.49
<i>P_{24.7} C_{0.3}</i>	40.2	4.37	1049.53	263.16	0.61	0.63	1.42	3.26	1.03	0.89	25.98	1.62
<i>P_{31.1} C_{41.9}</i>	39.9	7.96	493.96	243.92	0.55	0.57	1.29	3.34	1.03	0.92	24.65	1.84

<i>C</i> <i>C</i> _{50.3}	62.1	9.18	510.93	142.86	0.46	0.49	1.39	6.02	1.06	0.92	20.96	0.96
<i>P</i> _{31.1} <i>C</i> _{41.9}	46.9	8.86	457.61	243.9	0.50	0.51	1.29	3.00	1.04	0.93	24.46	2.37

**Form = Formulation*

Table 2. Responses obtained for formulations prepared with Kolliphor® EL and PEG 400: quantity of granulation liquid required for extrusion-spheronization (GL), residual moisture (MT), particle size (PS), particle size distribution (PSD), bulk density (pb), tapped density (pt), true density (pr), Carr's Index (CI), Hausner Ratio (Hr), aspect ratio (AR), angle of repose (AoR) and friability (FR).

3.2.1 Granulation Liquid Requirement for Extrusion-Spheronization

Among several variables that can significantly change particle size distribution of pellets, the amount of granulation liquid added to facilitate the extrusion-spheronization process is one of the most important ones [36,37]. Adequate wetting of the powder mass is required to promote the necessary plasticity and cohesiveness for extrusion-spheronization. According to Koester and Thommes' theory on classical mechanism of pellets formation, the wet mass must have enough plasticity so the pre-prepared extrudates can form intermediate structures (halts) and break into highly cohesive and dense spherical structures [38]. In our study, it was observed liquisolid pellets require much less granulation liquid for extrusion-spheronization when compared with conventional pellets. This can potentially benefit the production of liquisolid pellets loading water-sensitive drugs, besides significantly reducing drying time at later stages down the manufacturing pipeline of liquisolid pellets [39].

The quantity of granulation liquid required to manufacture liquisolid pellets was similar for both NVS tested, with values ranging between 23.5 and 72.4 g per 50 g of dry powder mixture for Kolliphor® EL, and 38.2 and 72.4 g for PEG 400. However, PEG 400 liquisolid pellets did show tendency to form agglomerates during spheronization, especially at higher NVS content. For instance, P₄₀C₀ (granulation liquid = 23.14 g), which is a formulation that did not form pellets, was removed from the experimental matrix. This is likely due to the highly hygroscopic characteristic of PEG 400 [40], which may have uptaken moisture from the environment and negatively affect the ability of form pellets. Note a similar formulation prepared with the same quantity of granulation liquid but containing Kolliphor® EL (*K*₄₀*C*₀) instead showed adequate morphology and reasonable particle size distribution.

The statistical analysis of the three formulation parameters studied over the amount of granulation liquid required (GL), for both experimental matrices, is detailed in Tables 3 and 5. The analysis of variance (ANOVA) confirmed all factors influenced GL ($p < 0.05$) under a linear mathematical model. Increasing NVS decreases the quantity of granulation liquid needed to achieve adequate plasticity for extrusion-spheronization. This is noticed by the negative coefficients estimated for Kolliphor® EL (-13.97) and PEG 400 (-0.18). On the other hand, increases in crospovidone and MCC contents led to a higher requirement for

granulation liquid due to their high specific surface area which must be wet prior to extrusion.

3.2.2 Residual Moisture

The residual moisture content can significantly impact the mechanical properties, flowability and chemical stability of the final product. ANOVA confirmed the significance of the mathematical models for both matrices (Kolliphor[®] EL, $p = 0.0018$, Table 3; PEG 400, $p = 0.0085$, Table 5), where all factors influenced positively on the response. The largest influence among the NVS studied was noticed for the PEG 400 (coefficient of +5.35, Table 5) due to its highly hygroscopic nature. Kolliphor[®] EL showed less impact on residual moisture (coefficient of +1.59, Table 5). However, among the factors assessed, the concentration of crospovidone was the one that influence the most (coefficient >11), with a maximum residual moisture of 9.18% found for CC_{50.3} (Table 2). This finding is attributed to the physicochemical properties of crospovidone, which shows very fine particle size (averaging < 50 μm) [41], and elevated adsorption capacity due to its high porosity and capillary activity [20,42].

3.2.3 Granulometric Analysis

For all formulations, a usable-fraction (0.5 – 1.18 mm) was sieved prior with the goal of reducing the influence of different surface areas on posterior characterization studies. Particle sizes close to the extruder mesh aperture (1 mm) were found for most formulations containing a high content of MCC and low content of crospovidone, as expected due to the high cohesiveness of MCC primary particles [43,44]. The particle size increased with the increase in the NVS content, but reduced with the increase in crospovidone content and decreased in the CMC content for both experimental matrices. The statistical model for this response was found significant (quadratic, $p < 0.05$; Table 3) for the matrix containing the NVS Kolliphor[®] EL. In this case, a significant interaction between the concentrations of crospovidone and MCC was noticed, as visually observed due to the curvature in the surface plot (Figure 2a; ANOVA BC coefficient = -1436.60; $p = 0.0106$; Table 3). Increasing crospovidone and reducing MCC led to a reduction in average particle size, which is also visually noticed by the colder colors seems in Figure 2a.

The interaction BC was not observed for the matrix prepared with the NVS PEG 400, where a linear model was found ($p = 0.0238$, Table

5). This is evident in Figure 2b which shows a plane surface, indicating the factors crospovidone and MCC influence the average particle size individually.

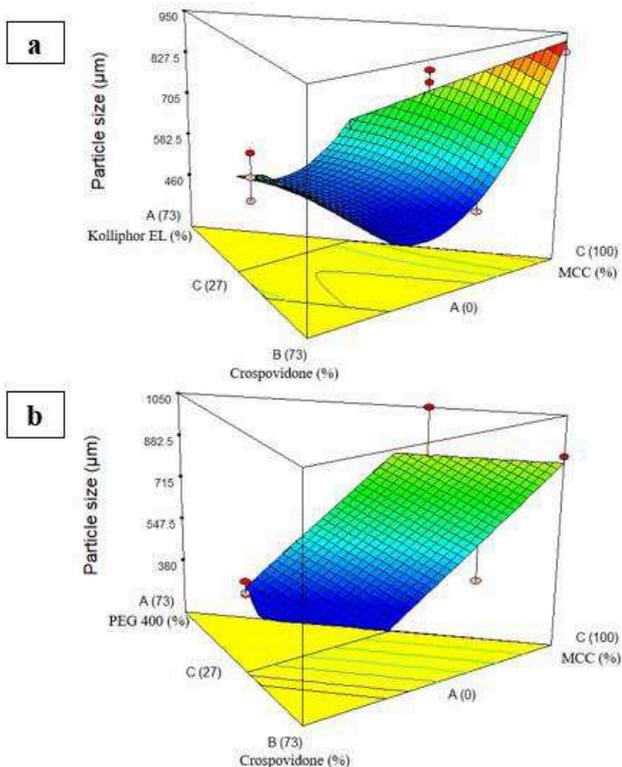


Figure 2: Mixture surface plots showing the influence of three factors over average particle size for formulations prepared with Kolliphor® EL (a) and PEG 400 (b).

Regarding particle size distribution (PSD, Table 2), it was noticed a narrow particle size distribution for all formulations, as expected for well-manufactured pellets [45]. The mathematical model for PSD was significant for both matrices ($p < 0.05$), showing a quadratic effect for the Kolliphor® EL matrix (Table 3), and a linear one for PEG 400 (Table 5), as also observed in Figures 3a and 3b, respectively. An increase in PEG 400 concentration led to wider particle size distributions. For Kolliphor®

EL, a more complex behavior was noticed. Interactions AB and AC were significant, which shows increasing Kolliphor® EL, concomitantly to a reduction in crospovidone or MCC contents, resulted in wider particle size distribution. As noted before, this can be associated to the presence of non-spherical halter-like particles under such conditions (Figure 1). Due to the higher elasticity and lower plasticity of Kolliphor® EL [35] (with respect to water), an increase in spheronization time might be required to complete the rounding process of halter-like particles and achieve formulations with narrower particle size distribution.

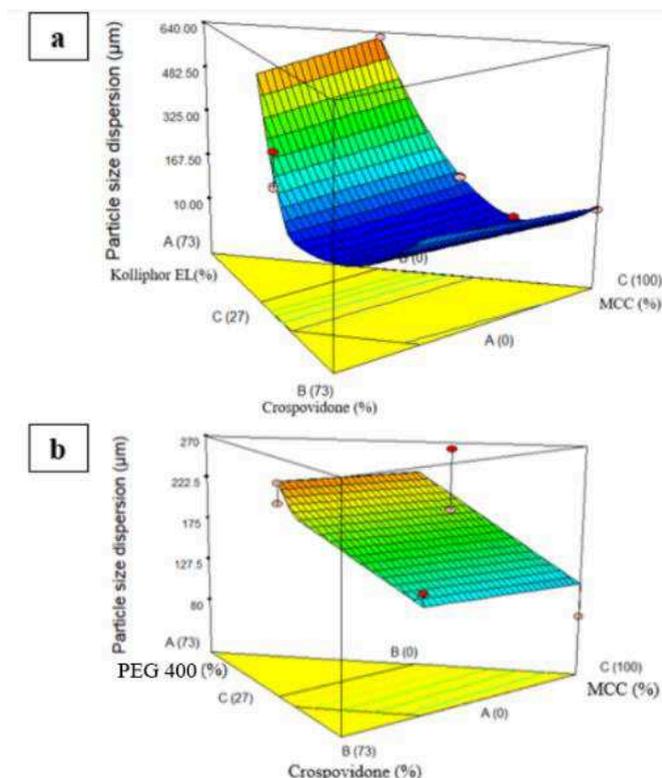


Figure 3: Mixture surface plots showing the influence of three factors over particle size distribution for formulations prepared with Kolliphor® EL (a) and PEG 400 (b).

3.2.4 Mechanical Properties

Understanding the impact of formulation parameters on the density of the final product is of utmost importance as liquisolid pellets are intended as intermediate products to the manufacturing of capsules and/or tablets. Therefore, the density of the liquisolid pellets will define the size and maximum possible strength of the final dosage form. Another mechanical property which must be assessed is flowability, as it will define if this product can be further used in gravity-fed machinery (e.g. tablet presses or capsule fillers) [46].

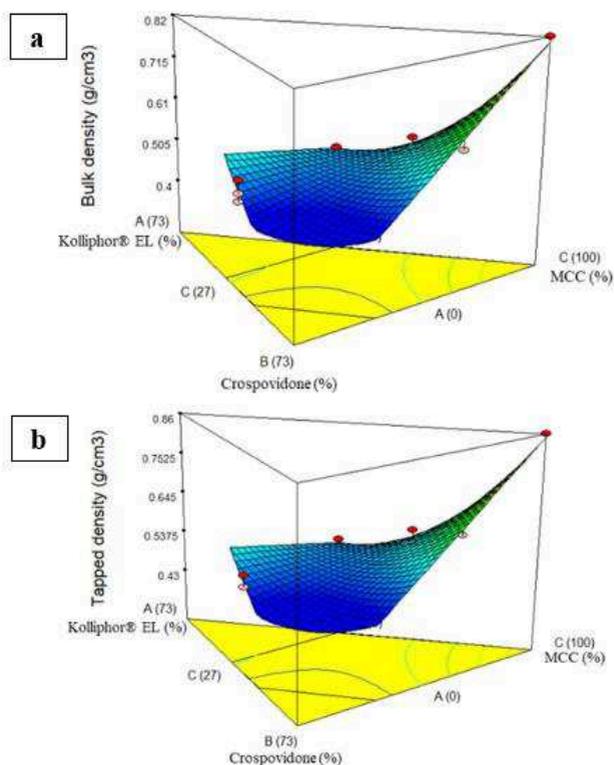


Figure 4: Mixture surface plots showing the influence of three factors over bulk density (a) and tapped density (b) for Kolliphor® EL formulations.

The statistical analyses for bulk and tapped density responses in Kolliphor® EL formulations showed significance for the quadratic model, with interactions with SNV and MCC contents (AC; $p = 0.0004$ and $p = 0.0002$, respectively; Table 4). Both density types were directly affected by concomitant changes in the content of both excipients. As Kolliphor® EL concentration increased, and MCC concentration decreased, the density values decreased. This interaction was also clearly noticed due to the curvature of the surface plots in Figure 4a and 4b.

PEG 400, on the other hand, did not show statistical significance for both bulk and tapped densities. However, it was observed an overall higher density in conventional pellets (CC_0), showing values of 0.82 and 0.86 g/cm^3 (Table 2) for bulk and tapped densities, respectively.

Regarding true density, only Kolliphor® EL formulations seem to be affected by the parameters studied. PEG 400 model did not show significance for this response ($p > 0.05$). In general, lower true density values were found with decreasing MCC concentration and increase in NVS. The linear model was found significant ($p = 0.0132$; Table 4), showcasing the independence of these factors, as also evidenced by the absence of curvature in Figure 5.

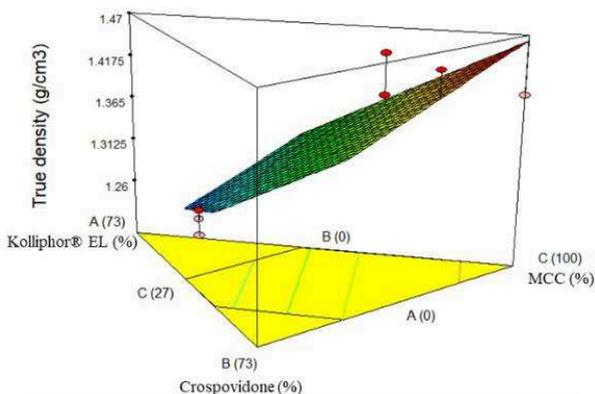


Figure 5: Mixture surface plots showing the influence of three factors over true density values for Kolliphor® EL formulations.

The increased density and spherical morphology of multiparticulate systems, such as observed for pellets obtained via extrusion-spheronization, usually ensures adequate flowability and better gastrointestinal distribution to these systems [22,23], especially when

compared with other solid dosage forms, including other types of granulates. Parameters which are indicative of flowability, such as CI and HR, corroborated this assumption as all values found were below 10% and between 1.0 – 1.1, respectively. These values are indicative of excellent flowability [33]. For both Kolliphor® EL and PEG 400, the mathematical model did not show statistical significance as the HR and CI did not seem to be affected by the parameters studied.

Another indicative of flowability has been assessed, the angle of repose (AoR), which directly measures the flowability of the pellets. Kolliphor® EL formulations showed AoR values ranging from 18 to 34°, whereas formulations with PEG 400 showed values between 18 and 27° (Table 2).

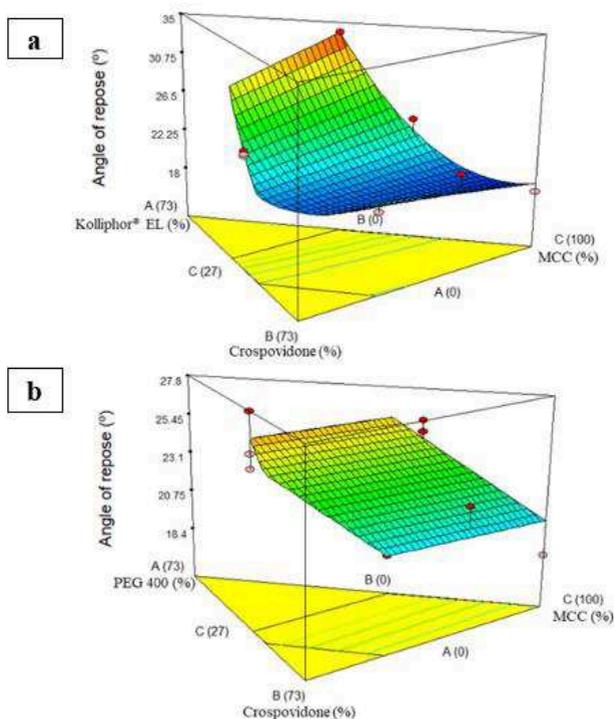


Figure 6: Mixture surface plots showing the influence of three factors over angle of repose for formulations prepared with Kolliphor® EL (a) and PEG 400 (b).

In general, formulations showed flowability categorized as “excellent” with AoR < 30° [33], except for formulation $K_{40}C_0$, which showed an angle of repose higher than 30°. Due to the high NVS content and absence of crospovidone, this formulation behaved less like a dry solid and more like a wet rubber-like material, showing higher particle-particle cohesiveness and – consequently – lower flowability. However, the AoR found was still considered acceptable for multiparticulate products [33]. The mathematical model for AoR showed significance for the Kolliphor® EL matrix ($p = 0.0097$), with excellent correlation coefficients R^2 (0.9419) and Adjusted R^2 (0.8838). The best-fit was found for a quadratic model, indicating significant interactions among factors Kolliphor® EL and crospovidone concentrations (AB interaction), and Kolliphor® EL and MCC concentrations (AC interaction). When combined with high SNV content, a decrease in MCC or crospovidone contents led to an increase in angle of repose, indicative of lower flowability. Reducing the solid components of the formulation reduces the overall adsorption capacity of the system, exposing molecules of NVS to the surface, creating liquid bridges between individual pellets, and reducing flowability (Figure 6a).

The matrix prepared with PEG 400 also showed significance for AoR, but without significant interactions (linear model, $p = 0.0256$; Table 5). Similarly to Kolliphor® EL, increasing PEG 400 concentration led to an increase in AoR, as can be verified in Figure 6.

	Granulation liquid (g) (Linear model)		Moisture (%) (Linear model)		Average particle size (μm) (Quadratic model)		Particle size Distribution (μm) (Quadratic model)	
	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value
Polynomial term								
Model	--	0.0008	--	0.0018	--	0.0077	--	0.0055
Linear mixture	--	0.0008	--	0.0018	--	0.0112	--	0.0056
A-Kolliphor®EL	-13.97	--	1.59	--	449.73	--	2717.30	--
B-Crospovidone	71.60	--	11.61	--	732.00	--	180.20	--
C-MCC-101	65.18	--	3.85	--	986.82	--	92.40	--
AB	--	--	--	--	--	--	-4009.85	0.0035
AC	--	--	--	--	--	--	-3664.70	0.0059
BC	--	--	--	--	-1436.60	0.0106	--	--
R²	0.9065		0.8793		0.8911		0.9565	
Adjusted-R²	0.8753		0.8390		0.8257		0.9131	
Adeq. precision	12.808		10.965		11.121		14.664	
Lack of fit	0.1146		0.2459		0.3959		0.6854	

Table 3: Analysis of Variance for the Kolliphor® EL experimental matrix for granulation liquid, residual moisture, average particle size and particle size distribution.

Polynomial term	Bulk density (Quadratic model)		Tapped density (Quadratic model)		True density (Linear model)		Angle of repose (°) (Quadratic model)	
	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value
Model	--	0.0003	--	0.0001	--	0.0132	--	0.0097
Linear mixture	--	0.0005	--	0.0002	--	0.0132	--	0.0070
A-Kolliphor®EL	0.80	--	0.83	--	1.23	--	73.48	--
B-Crospovidone	0.28	--	0.31	--	1.33	--	23.05	--
C-MCC-101	0.81	--	0.85	--	1.46	--	19.38	--
AB	--	--	--	--	--	--	-81.15	0.0140
AC	-1.15	0.0004	-1.20	0.0002	--	--	-60.65	0.0422
BC	--	--	--	--	--	--	--	--
R²	0.9712		0.9815		0.7638		0.9419	
Adjusted-R²	0.9539		0.9704		0.6851		0.8838	
Adeq. precision	23.445		28.847		7.555		13.456	
Lack of fit	0.5175		0.6493		0.1237		0.1134	

Table 4: Analysis of Variance for the Kolliphor® EL experimental matrix for bulk, tapped and true densities, and angle of repose.

	Granulation liquid (g) (Linear model)		Moisture (%) (Linear model)		Average particle size (μm) (Linear model)		Particle size distribution (μm) (Linear model)		Angle of repose ($^{\circ}$) (Linear model)	
Polynomial term	Coefficient Estimate	<i>P</i> Value	Coefficient Estimate	<i>P</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>p</i> value	Coefficient Estimate	<i>P</i> value
Model	--	0.0058	--	0.0085	--	0.0238	--	0.0148	--	0.0246
Linear mixture	--	0.0058	--	0.0085	--	0.0238	--	0.0148	--	0.0246
A-PEG 400	-0.18	--	5.35	--	869.82	--	394.77	--	0,40	--
B- Crospovidone	70.91	--	11.44	--	205.64	--	134.65	--	0,61	--
C-MCC-101	66.08	--	3.95	--	871.48	--	119.99	--	0,78	--
AB	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
AC	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
BC	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
R ²	0.8727		0.8516		0.7756		0.8147		0.7727	
Adjusted-R ²	0.8218		0.7922		0.6859		0.7406		0.6818	
Adeq. precision	7.708		7.420		5.906		6.342		5.499	
Lack of fit	0.0568		0.0960		0.5060		0.3442		0.2315	

Table 5: Analysis of Variance for the PEG 400 experimental matrix for granulation liquid, residual moisture, average particle size, particle size distribution and angle of repose.

3.2.5 Sphericity

Pellets obtained by extrusion-spheronization usually show spherical morphology with smooth surface topography, which ensures the best packing and flowability possible. Studies have demonstrated sphericity values above 0.6 are considered satisfactory for pellets [47-49]. In our study, all formulations showed sphericity indexes above 0.8, which is considered optimal for spherical formulations such as pellets prepared by extrusion-spheronization. For both experimental matrices, the mathematical model for aspect ratio (AR) did not show statistical significance ($p > 0.05$), indicating none of the assessed factors significantly influenced the sphericity of the pellets within the experimental domain.

3.2.6 Resistance to Abrasion (Friability)

In general, liquisolid pellets showed increased friability when compared with conventional pellets (Table 2). As expected, due to the high NVS content and decrease in MCC when compared with conventional pellets, the final product is less cohesive and show less resistance to abrasion. The friability values found for formulations containing Kolliphor® EL ranged from 0.27 to 3.16%, whereas those prepared with PEG 400 ranged from 0.95 to 2.37%. Conventional pellets showed friability values from 0.96 to 1.65% (Table 2). The mathematical models for friability were not significant for both experimental matrices ($p > 0.05$).

4. Conclusion

Using a Quality by Design approach and Mixture-type Design of Experiments, it was possible to identify and understand parameters affecting critical quality attributes of liquisolid pellets, as well as the magnitude of these effects. The mathematical models developed were robust and could be used to predict optimal liquisolid pellets compositions within the experimental domains assessed. The results found are novel as no studies have been conducted before assessing the formulation variables and their impact in critical quality attributes of liquisolid pellets. This work reveals fundamental knowledge about liquisolid pellets, a novel solid dosage form recently developed by our group, and allows for further development of this technology.

Conflict of Interest

The authors have no conflicting interests to declare.

Acknowledgements

Authors would like to thank BASF and Blanver industries for donating some of the excipients employed in this study. Aline Benedita dos Santos Fonseca is thankful to Coodenação de Aperfeiçoamento de Nível Pessoal Superior for her graduate studies fellowship (CAPES-DS, Brazil).