

ELLEN CRISTINA MANISCALCO ALVARENGA

**DISPERSÕES SÓLIDAS DE GENFIBROZILA POR LIOFILIZAÇÃO: EFEITO DA  
PROPORÇÃO “FÁRMACO:POLÍMERO” E DO TIPO DE CONGELAMENTO  
SOBRE AS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DURANTE O  
ARMAZENAMENTO**

JOINVILLE

2022

ELLEN CRISTINA MANISCALCO ALVARENGA

**DISPERSÕES SÓLIDAS DE GENFIBROZILA POR LIOFILIZAÇÃO: EFEITO DA  
PROPORÇÃO “FÁRMACO:POLÍMERO” E DO TIPO DE CONGELAMENTO  
SOBRE AS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DURANTE O  
ARMAZENAMENTO**

Dissertação de mestrado apresentada  
como requisito para obtenção do título  
de Mestre em Engenharia de  
Processos na Universidade da Região  
de Joinville. Professora Orientadora:  
Dra. Denise Abatti Kasper Silva.

JOINVILLE

2022

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

A473d Alvarenga, Ellen Cristina Maniscalco  
Dispersões sólidas de genfibrozila por liofilização: efeito da proporção “fármaco:polímero” e do tipo de congelamento sobre as propriedades físico-químicas durante o armazenamento / Ellen Cristina Maniscalco Alvarenga; orientadora Dra. Denise Abatti Kasper Silva. – Joinville: UNIVILLE, 2022.

146 p.: il.

Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos – Universidade da Região de Joinville)

1. Genfibrozila. 2. Secagem por congelação. 3. Estabilidade. 4. Dissolução.  
I. Silva, Denise Abatti Kasper (orient.). II. Título.

CDD 615.1

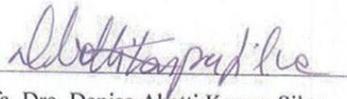
## Termo de Aprovação

**“Dispersões Sólidas de Genfibrozila por Liofilização: Efeito da Proporção Fármaco: Polímero e do Tipo de Congelamento sobre as Propriedades Físico-Químicas durante o Armazenamento”**

por

Ellen Cristina Maniscalco Alvarenga

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Engenharia de Processos, área de concentração Desenvolvimento e Gestão de Processos e Produtos e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos.

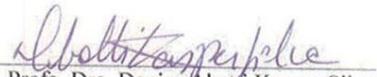


Prof. Dra. Denise Abatti Kasper Silva  
Orientadora (UNIVILLE)

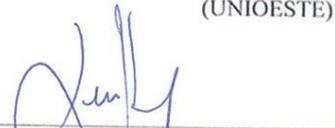


Prof. Dra. Ana Paula Testa Pezzin  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos (UNIVILLE)

Banca Examinadora:

  
Prof. Dra. Denise Abatti Kasper Silva  
Orientadora (UNIVILLE)

Prof. Dr. Elcio José Bunhak  
(UNIOESTE)

  
Prof. Dr. Luciano Henrique Pinto  
(UNIVILLE)

Joinville, 22 de fevereiro de 2022.

Dedicada a Deus, aos meus pais, José e Rute e ao meu irmão, Bruno, que são meus alicerces e o espelho de exemplo em minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por estar me guiando e iluminando em cada passo.

À minha família, pai José Maria de Alvarenga, mãe Rute Maniscalco Alvarenga e irmão Bruno Eduardo Maniscalco Alvarenga, os quais são meus maiores exemplos de dedicação e caráter.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dra. Denise Abatti Kasper Silva, pela dedicação a este trabalho de pesquisa, todo conhecimento transmitido e disposição em me auxiliar.

Às mestres Ana Carolina Fanton e Mayza Alves Moreira precursoras deste trabalho, pelo pontapé inicial e auxílio.

À acadêmica do curso de Farmácia Caroline Correa Lasala por toda ajuda e disposição com o desenvolvimento dos ensaios.

Às técnicas dos laboratórios, Aline Scheller Coan e Paula Roberta P. Furtado pela atenção e comprometimento com as análises.

Aos meus amigos pelos momentos de descontração, tornando os dias mais leves e felizes.

Aos meus colegas de trabalho pela torcida e compreensão durante o desenvolvimento deste estudo.

Aos professores do Mestrado em Engenharia de Processos, por todo conhecimento compartilhado durante o curso.

Às professoras do Curso de Farmácia Vivia Buzzi e Januária Wiese pelo conhecimento compartilhado e confiança durante o estágio de docência.

Aos colegas da turma XIII, os quais nos apoiamos e nos incentivamos em busca desse objetivo em comum.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro durante o mestrado.

Aos membros da banca examinadora, por aceitarem o convite de avaliar este trabalho, contribuindo com valiosas sugestões.

A todos que contribuíram de forma direta e indireta para a realização deste trabalho, o meu muito obrigada!

*“Aprender é como remar  
contra a corrente: sempre que  
se pára, anda-se para trás.”*

Confúcio

## RESUMO

A genfibrozila (GFB), fármaco antilipêmico, pertencente à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), possui baixa solubilidade em meio aquoso. A insolubilidade de fármacos é um obstáculo na formulação farmacêutica, afetando tanto a estabilidade quanto a biodisponibilidade do medicamento. A formulação de dispersões sólidas (DS) é uma estratégia eficaz para melhorar a dissolução de fármacos com baixa solubilidade e a obtenção de DS por liofilização para a GFB se mostrou viável com um aumento mínimo de 60% na dissolução da GFB. Nesse contexto, o presente trabalho se propôs avaliar tanto o efeito da proporção “fármaco:polímero” como o tipo de congelamento sobre as propriedades físico-químicas da GFB nas DS durante o armazenamento das amostras sob condições controladas e diferentes parâmetros de acondicionamento num período de 6 meses, caracterizando assim os estudos de estabilidade acelerado. As amostras foram produzidas nas proporções 1:1, 1,5:1 e 2:1 e posteriormente caracterizadas por espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), análise termogravimétrica (TG/DTG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), difração de raios-X (DRX), análise visual e morfológica, perfil de dissolução, solubilidade e determinação do teor de fármaco. Os resultados apresentaram diferenças nas características físico-químicas das amostras sendo influenciadas de distintas formas pelas variáveis analisadas. Ainda assim, a formulação com maior proporção de fármaco submetida ao congelamento rápido favoreceu para uma formulação mais estável ao longo do tempo tendo potencial promissor no desenvolvimento de DS.

**Palavras-chave:** genfibrozila, dispersão sólida, liofilização, cristalinidade, estudo de estabilidade.

## ABSTRACT

The gemfibrozil (GFB), an antilipemic drug, belonging to class II of the Biopharmaceutical Classification System (SCB), has low solubility in aqueous media. The insolubility of drugs is an obstacle in the pharmaceutical formulation, affecting both the drug's stability and bioavailability. The formulation of solid dispersions (DS) is an effective strategy to improve the dissolution of drugs with low solubility and the achievement of DS by lyophilization for GFB proved to be viable with a minimum increase of 60% in the dissolution of GFB. In this context, the present work aimed to evaluate both the effect of the drug: polymer ratio and the freezing on the physical and chemical properties of GFB in the DS during the storage of the samples under controlled conditions and different conditioning parameters of 6 months, thus characterizing the accelerated stability studies. The samples were produced in the proportions 1:1, 1.5:1 and 2:1 and later characterized by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetric analysis (TG/DTG), differential scanning calorimetry (DSC), X-Ray Diffraction (DRX), visual and morphological analysis, dissolution profile, solubility and content determination of drug. The results showed differences in the physicochemical characteristics of the samples being influenced in different ways by the variables analyzed. Still, the formulation with the highest proportion of drug subjected to rapid freezing favored a more stable formulation over time, having promising potential in the development of DS.

**Keywords:** Gemfibrozil, solid dispersion, lyophilization, crystallinity, stability study.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aerosil® 200 – dióxido de silício coloidal

amb – ambiente (temperatura)

ANOVA – análise de variância

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASC – área sob a curva de dissolução

ASCTR – área total do retângulo: 100% de dissolução no mesmo intervalo de tempo

C – congelamento convencional

°C – graus Celsius

ce – câmara de envelhecimento

DCV – doenças cardiovasculares

DRX – difratometria de raios-x

DS – dispersões sólidas

DSC – calorimetria exploratória diferencial

ED% – eficiência de dissolução

FTIR – espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

GFB – genfibrozila

HDL – lipoproteína de alta densidade

IR – infravermelho

KBr – brometo de Potássio

Kollidon® CL-SF – polivinilpirrolidona reticulada

Kollidon® VA64 – poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinila)

Lutrol® F68 – poloxamer 188

MEV – microscopia eletrônica de varredura

mg – miligrama

min – minuto

mL – mililitro

pH – potencial hidrogeniônico

pKa – potencial da constante de dissociação

PVC – poli(cloreto de vinila)

rpm – rotações por minuto

R – congelamento rápido

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Span 80 – monooleato de sorbitano

t0, t1, t3 e t6 – tempo (em meses) em que as amostras foram analisadas

T<sub>g</sub> – temperatura de transição vítrea

TG/DTG – análise termogravimétrica

TGI – trato gastrointestinal

UV – ultravioleta

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da genfibrozila.....	21
Figura 2: Perfil da solubilidade aquosa de um fármaco na forma amorfa em comparação à forma cristalina. ....	29
Figura 3: Perfil da solubilidade aquosa de um fármaco na forma cristalina, amorfa (A) e associado a moléculas poliméricas (B) que aumentam a extensão e o tempo da supersaturação.....	30
Figura 4: Fluxograma experimental da metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho.....	37
Figura 5: Estruturação da nomenclatura atribuída às amostras. ....	39
Figura 6: Congelamento convencional - C (a) e congelamento rápido - R (b).....	40
Figura 7: Fotos das amostras de GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.....	46
Figura 8: Efeitos sobre o teor de fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em temperatura ambiente. ....	47
Figura 9: Efeitos sobre a solubilidade do fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em temperatura ambiente.....	49
Figura 10: Perfil de dissolução das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente. ....	50
Figura 11: Perfil de dissolução das DS armazenadas em temperatura ambiente. ....	52
Figura 12: Espectros de FTIR das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente. ....	55
Figura 13: Espectros de FTIR das DS armazenadas em temperatura ambiente. ....	57
Figura 14: Dados de $T_{onset}$ (°C) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.....	60
Figura 15: Dados de Perda de massa (%) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.....	61
Figura 16: Dados dos Eventos endotérmicos $T_m$ (°C) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente. ....	63
Figura 17: Dados de Entalpia de fusão ( $J g^{-1}$ ) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.....	64

Figura 18: Difratoograma de DRX das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente. ....	65
Figura 19: Difratoogramas de DRX das DS armazenadas em temperatura ambiente. ....	67
Figura 20: Micrografias obtidas para as amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente. ....	69
Figura 21: Micrografias obtidas para as DS armazenadas em temperatura ambiente - 2:1 (A), 1,5:1 (B) e 1:1 (C) respectivamente.....	70
Figura 22: Micrografia da amostra 2:1_R_t1 no aumento de 500x.....	73
Figura 23: Fotos das amostras de GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	76
Figura 24: Efeitos sobre o teor de fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	78
Figura 25: Efeitos sobre a solubilidade do fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em câmara de envelhecimento.....	79
Figura 26: Perfil de dissolução das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	81
Figura 27: Perfil de dissolução das DS armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	83
Figura 28: Espectros de FTIR das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	86
Figura 29: Espectros de FTIR das armazenadas em câmara de envelhecimento. ...	87
Figura 30: Dados de $T_{onset}$ (°C) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	89
Figura 31: Dados de Perda de massa (%) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.....	90
Figura 32: Dados dos Eventos endotérmicos $T_m$ (°C) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	92
Figura 33: Dados de Entalpia de fusão ( $J g^{-1}$ ) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.....	93
Figura 34: Difratoograma de DRX das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	94

Figura 35: Difratoogramas de DRX das DS armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	95
Figura 36: Micrografias obtidas para as amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	97
Figura 37: Micrografias obtidas para as DS armazenadas em câmara de envelhecimento - 2:1 (A), 1,5:1 (B) e 1:1 (C) respectivamente.....	98
Figura 38: Micrografia das amostras 2:1_C_t1 (A) e 1,5:1_C_t6 (B) com presença de estrutura cristalina no aumento de 500x. ....	101

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estratégias propostas na literatura para melhorar o perfil de dissolução da GFB.....	24
Quadro 2: Métodos de preparação de DS.....	26
Quadro 3: Composição das formulações, respectivas fases da emulsão em que os componentes foram inseridos e suas funções. ....	38
Quadro 4: Conjunto de amostras analisadas. ....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Materiais utilizados no desenvolvimento deste trabalho, fornecedores e origem. ....	36
Tabela 2: Eficiência de dissolução (ED%) das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente. ....	51
Tabela 3: Eficiência de dissolução (ED%) das DS armazenadas em temperatura ambiente.....	53
Tabela 4: Principais bandas apresentadas no espectro de FTIR da GFB e grupos funcionais correspondentes.....	55
Tabela 5: Eficiência de dissolução (ED%) das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	81
Tabela 6: Eficiência de dissolução (ED%) das DS armazenadas em câmara de envelhecimento. ....	84

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
2.1 GERAL .....	20
2.2 ESPECÍFICOS .....	20
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>21</b>
3.1 GENFIBROZILA .....	21
3.2 SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS .....	22
3.3 DISPERSÕES SÓLIDAS.....	25
3.4 POLÍMEROS E EXCIPIENTES .....	27
3.5 O ESTADO AMORFO .....	28
3.6 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS.....	31
3.7 MATERIAL DE EMBALAGEM.....	32
3.8 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO UTILIZADAS NESTE TRABALHO.....	33
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>36</b>
4.1 MATERIAIS .....	36
4.2 ORGANIZAÇÃO EXPERIMENTAL DO TRABALHO.....	36
4.3 COMPOSIÇÃO E PREPARAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS .....	38
4.4 LIOFILIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS .....	39
4.5 ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS .....	40
4.6 CARACTERIZAÇÃO E MONITORAMENTO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS .....	40
4.6.1 Análise visual .....	40
4.6.2 Determinação do teor de fármaco .....	41
4.6.3 Estudo de solubilidade do fármaco .....	41
4.6.4 Perfil de dissolução .....	42
4.6.5 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	43
4.6.6 Análise termogravimétrica (TG/DTG) .....	43
4.6.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	43
4.6.8 Difratomia de raios-X (DRX).....	44
4.6.9 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	44
4.7 ESTUDO DE ESTABILIDADE .....	44
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>46</b>
5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS .....	46

5.1.1 Análise visual .....	46
5.1.2 Determinação do teor de fármaco .....	47
5.1.3 Estudo de solubilidade do fármaco .....	48
5.1.4 Perfil de dissolução .....	50
5.1.5 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	54
5.1.6 Análise termogravimétrica (TG/DTG) .....	59
5.1.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	62
5.1.8 Difratoograma de raios-X (DRX) .....	65
5.1.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	69
5.1.10 Síntese da discussão dos resultados em temperatura ambiente .....	73
5.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE.....	75
5.2.1 Análise visual .....	76
5.2.2 Determinação do teor de fármaco .....	77
5.2.3 Estudo de solubilidade do fármaco .....	79
5.2.4 Perfil de dissolução .....	80
5.2.5 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....	85
5.2.6 Análise termogravimétrica (TG/DTG) .....	88
5.2.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	91
5.2.8 Difratoograma de raios-X (DRX) .....	94
5.2.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	96
5.2.10 Síntese da discussão dos resultados em câmara de envelhecimento .....	102
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>105</b>
<b>RECOMENDAÇÕES.....</b>	<b>107</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>108</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>117</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A baixa solubilidade aquosa de fármacos é um sério desafio no desenvolvimento de medicamentos, visto que o sucesso de uma formulação farmacêutica depende da eficiência que o fármaco é disponibilizado no sítio de ação. Assim, uma dissolução incompleta da forma farmacêutica pode ser fator limitante na biodisponibilidade, inclusive em formulações orais (GÖKE *et al.*, 2017; LAVRA, 2016). Os desafios referentes à boa absorção de fármacos aumentam pela dificuldade da descoberta de novas moléculas com atividade farmacológica. Cerca de 70% dos possíveis candidatos a novos fármacos, bem como os já utilizados, sofrem algum tipo de restrição entre as quais se destaca a baixa solubilidade aquosa, fator decisivo para uma formulação atender aos critérios de uma adequada biodisponibilidade. Tais fármacos são classificados como fármacos de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) ou classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (KAWABATA *et al.*, 2011; VARGAS; RAFFIN; MOURA, 2012).

Pertencentes à classe II do SCB, os fibratos são utilizados no tratamento da hiperlipidemia (dislipidemia), caracterizada por concentrações elevadas de lipídios ou lipoproteínas no sangue, colesterol e triglicerídeos, a qual está entre as principais causas de doenças cardiovasculares (DCV) (GAMBETTA; ARAUJO; CHIESA, 2019; HURTUBISE *et al.*, 2016). Em 2016 ocorreram 17,9 milhões de mortes por DCV (WHO, 2018) e estima-se que o número anual de mortes por DCV chegará a 25 milhões em 2030 (SBC, 2012), sendo a principal causa de morte no país e no mundo (SBC, 2019).

Os medicamentos utilizados nesse tipo de tratamento apresentam maior atuação sobre os níveis de colesterol total e frações ou ainda de triglicerídeos (BRAGA; LANGER; LEITER, 2008), sendo a genfibrozila (GFB) mais eficaz sobre essa categoria de dislipidemia (ELIKIR, 2010). No entanto, a GFB é uma droga cristalina, lipofílica, não higroscópica que, embora possua alta permeabilidade através da membrana intestinal, o fato de possuir baixa solubilidade aquosa quando administrada na forma farmacêutica sólida, apresenta taxa de dissolução lenta no trato gastrointestinal, podendo passar pelo local de absorção antes da dissolução completa, o que limita sua absorção e biodisponibilidade (HUANG *et al.*, 2008).

Devido a essas características, a GFB é administrada em doses elevadas, de 600 a 1200 mg/dia (SBC, 2017), necessárias para que sua concentração sanguínea alcance níveis terapêuticos. Isto pode favorecer o aumento da toxicidade, aparecimento de efeitos colaterais que acarreta risco de reduzir a adesão do paciente ao tratamento (KAWABATA *et al.*, 2011).

Diante disso, alternativas farmacotécnicas no desenvolvimento de novos produtos são necessárias e muitas técnicas desenvolvidas têm foco na melhora da solubilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade oral (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016; LAVRA, 2016). Métodos como micronização (VANDANA *et al.*, 2013) e reações químicas (KAWABATA *et al.*, 2011) são utilizados e dentre as estratégias está a formulação de dispersões sólidas (DS), que é considerada uma das mais eficazes para melhorar o perfil de dissolução desses fármacos (ADIBKIA *et al.*, 2013) sendo o sistema de interesse deste trabalho.

Dentre as vantagens obtidas na produção de DS estão a redução do tamanho de partícula, aumento da molhabilidade, bem como a alteração do estado cristalino do fármaco para o estado amorfo (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). De modo geral, as formas amorfas são mais solúveis que as cristalinas e possuem maior velocidade de dissolução (ADIBKIA *et al.*, 2013), porém os fármacos no estado amorfo são químicamente e fisicamente menos estáveis (NEWMAN; BYRN, 2003), podendo ocorrer degradação durante longos períodos de armazenamento e resultar em graves alterações tanto nas características de liberação do fármaco, como no seu comportamento tóxico e farmacológico (SZAFRANIEC-SZCZ *et al.*, 2021). Essa instabilidade representa um desafio tecnológico e por isso há a necessidade de se avaliar o comportamento desses fármacos nas formulações quando submetidas a condições de estresse como variação de temperatura e umidade (LAVRA, 2016). Então, testes de estabilidade sobre os efeitos de armazenamento devem ser realizados por um determinado período de tempo conforme determinado por órgãos regulamentadores como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017).

Para a produção de DS, as técnicas de secagem por atomização/*spray drying* (ADIBKIA *et al.*, 2013) e fusão-extrusão/*hot melt extrusion* (DJURIS *et al.*, 2013; PINA *et al.*, 2014) são bastante utilizadas pela indústria farmacêutica e representam os processos mais estudados no desenvolvimento destes sistemas (LAVRA, 2016).

No entanto, uma técnica alternativa a esses processos foi estudada por Fanton (2015), a secagem por liofilização que mesmo não sendo desenvolvida com a finalidade de produção de DS (KASPER; WINTER; FRIESS, 2013) é um método que permite a produção dessas formulações, uma vez que a incorporação do fármaco na matriz polimérica ocorre com *stress* térmico mínimo durante a fase de secagem, o que auxilia na estabilidade da substância ativa (VO; PARK; LEE, 2013). A etapa de congelamento é de extrema importância para o processo de liofilização, pois influencia diretamente o número, tamanho, forma e a distribuição dos cristais de gelo (KASPER; FRIESS, 2011), sendo nesta etapa em que todos os fluidos presentes se tornam corpos sólidos cristalinos ou amorfos (REY; MAY, 2010). No estudo de Fanton (2015) foram avaliadas DS obtidas por meio de liofilização contendo GFB usando óleo essencial como alternativa a solventes orgânicos tradicionais (clorados e benzênicos) para realizar a dissolução do fármaco. O estudo apresentou inexistência de interações entre os componentes das DS (fármaco e excipientes), bem como diminuição da cristalinidade e melhora significativa na dissolução do fármaco, com um aumento de pelo menos 60%, comparado ao fármaco puro.

Em continuidade ao estudo, Moreira (2017) avaliou diferentes métodos de congelamento, o convencional (em bloco) e o rápido em concha (*shell freezing*) e o volume de formulação produzida para as DS. Essas variáveis afetaram de formas distintas as DS e os resultados demonstraram que houve melhora de até 70% na dissolução e na solubilidade da GFB quando comparadas ao fármaco isolado, devido à redução do grau de cristalinidade e ao aumento da área superficial das dispersões com o congelamento rápido e o dobro de formulação produzida, podendo ser promissor na produção industrial. No entanto, somente uma pequena parcela dos produtos chega ao mercado, devido, principalmente, a problemas com a estabilidade físico-química (LAVRA, 2016).

Neste contexto, este trabalho se propõe avaliar a estabilidade do sistema “farmáco-polímero” e o tipo de congelamento empregado no que diz respeito à recristalização ou outras alterações que possam afetar o fármaco durante um período determinado de armazenamento, utilizando material de embalagem específico sob diferentes parâmetros de acondicionamento.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

Avaliar o efeito da proporção “fármaco:polímero” e o tipo de congelamento sobre as propriedades físico-químicas da GFB nas DS durante o armazenamento das amostras sob condições controladas num período de tempo determinado de 6 meses.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Obter DS de GFB em três proporções “fármaco:polímero” e duas formas de congelamento (convencional e rápido) pela técnica de liofilização em quantidade suficiente para promover estudo por 6 meses;
- Verificar o efeito das proporções “fármaco:polímero” e do tipo de congelamento sobre as características físico-químicas das DS nos tempos em meses: 0, 1, 3 e 6 de acordo com cada parâmetro de acondicionamento;
- Detalhar as características das DS produzidas em relação à cristalinidade, umidade, teor, solubilidade e perfil de dissolução;
- Analisar a estabilidade térmica e morfológica das DS em condições de *stress* controlado (umidade e temperatura) e em condições ambiente;
- Demonstrar os principais aspectos que afetaram a estabilidade das DS nas condições de armazenamento às quais foram submetidas.

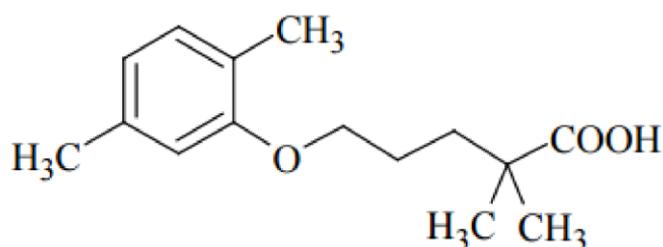
### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 GENFIBROZILA

A GFB, denominada quimicamente como ácido 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanóico, possui fórmula molecular  $C_{15}H_{22}O_3$  e massa molar de 250,33 g/mol. É um pó cristalino, branco ou quase branco, ceroso, praticamente insolúvel em água e facilmente solúvel em álcool metanol e etanol, com faixa de fusão entre 58 a 61°C (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Como um ácido fraco, a GFB exibe o comportamento com perfil de solubilidade reduzida quando o  $pH < pK_a$  4.42 e maior solubilidade quando  $pH > pK_a$  4.42 (HOLANDA, 2019). A forma não ionizada de um fármaco é mais lipossolúvel que a forma ionizada, o  $pK_a$  da substância e o  $pH$  do meio são dois parâmetros que influem diretamente na passagem dos fármacos através das membranas biológicas e, portanto, estes dois parâmetros são determinantes dos processos de absorção, transporte e excreção dos fármacos (RANG et al., 2011). A estrutura química da GFB é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Estrutura química da genfibrozila.



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2019).

A GFB pertencente à classe dos fibratos, classificados como categoria II do SCB é um fármaco hipolipemiante, empregado no controle das lipidemias, muito utilizado para elevar o colesterol HDL e reduzir o risco de DCV (ROTLLAN *et al.*, 2011). É administrado de 600 a 1200 mg ao dia, podendo ter um aumento de 7 a 11% nos níveis de colesterol HDL e redução de 30 a 60% dos níveis de triglicerídeos (SBC, 2017).

Por ser um fármaco lipofílico não higroscópico a GFB apresenta alta permeabilidade na membrana intestinal, porém baixa solubilidade e taxa de dissolução no trato gastrointestinal o que limita a absorção do ativo (AMIDON et al., 1995; JUNYAPRASET; MORAKUL, 2015). Por apresentar determinadas características a GFB vem sendo estudada com objetivo do aumento da biodisponibilidade oral (FANTON, 2015).

Além disso, apesar de haver poucas pesquisas detalhadas sobre a cinética de fotodegradação da GFB sob irradiação, este ativo é passível de sofrer fotólise (MA et al., 2016) e seu potencial de fototoxicidade é de grande importância, pois em alguns casos, os fotoprodutos residuais podem ser mais tóxicos do que seus próprios compostos originais (CHEN, 2010).

### 3.2 SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS

Alternativas tecnológicas têm sido desenvolvidas para superar a baixa solubilidade dos medicamentos, por meio de modificações químicas e físicas das moléculas (LAVRA, 2016). A comunidade científica farmacêutica desenvolveu diferentes estratégias, como redução do tamanho de partícula e nanonização; dispersão de sólidos amorfos; poliméricas micelas; modificação de pH e formação de sal; co-solvência e solubilização de surfactante; nanopartículas lipídicas sólidas; lipossomas, prolipossomas e microemulsão; e sistemas de entrega de drogas autoemulsionantes e complexação de inclusão (MALATAMARY et al., 2018; RODRIGUES et al., 2018; SATHISARAN; DALVI, 2018; TRAN et al., 2019; YU et al., 2018). Dentre essas estratégias, a de DS apresentou sucesso comercial e é um conceito promissor para melhorar a biodisponibilidade (JELI, 2021), visto que a combinação com matrizes tensoativas e polímeros amorfos tende a alcançar maior grau de biodisponibilidade de fármacos lipofílicos e também uma maior estabilidade das DS, evitando a recristalização do fármaco (KALRA & JAIN, 2011).

No Quadro 1 são apresentadas algumas estratégias propostas na literatura para melhorar o perfil de dissolução da GFB destacando-se a formulação de DS, que é considerada uma das estratégias mais eficazes para melhorar o perfil de dissolução de fármacos com baixa solubilidade aquosa (ADIBKIA *et al.*, 2013). O estudo de Fanton (2015) merece destaque, obteve DS contendo GFB utilizando o

óleo de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) pelo método de liofilização. O estudo apresentou inexistência de interações entre os componentes das DS (fármaco e excipientes), bem como diminuição da cristalinidade e melhora significativa na dissolução do fármaco, com um aumento de pelo menos 60%, comparado ao fármaco puro.

Quadro 1: Estratégias propostas na literatura para melhorar o perfil de dissolução da GFB.

<b>Estratégia utilizada</b>	<b>Técnica de obtenção</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Referência</b>
Cocristalização	Mecanoquímico	Misturas binárias contendo GFB e Isonicotinamida apresentaram maior solubilidade e perfil de dissolução em relação à GFB pura.	HOLANDA 2019
Dispersões sólidas	Liofilização	As DS contendo GFB apresentaram diminuição da cristalinidade do fármaco e aumento da dissolução.	FANTON 2015
Complexação com ciclodextrinas	Co-Moagem	A cristalinidade da GFB complexada com ciclodextrina diminuiu consideravelmente com o aumento do tempo de co-moagem. Em 35 min de co-moagem atingiu o estado amorfo.	AIGNER <i>et al.</i> 2012
Modificação Cristalina/ Micronização	Sonocristalização (liofilização e <i>spray-drying</i> )	As formulações contendo GFB apresentaram melhor dissolução do que a GFB isolada. Pelo método de <i>spray-drying</i> obteve-se menor tamanho de partícula e melhor taxa de dissolução (100% em 10 min).	AMBRUS <i>et al.</i> 2012
Nanoemulsão	Sistemas auto emulsionantes (SNEDDS)	Comprimidos contendo as nanoemulsões de GFB obtiveram melhor dissolução do fármaco (90% em 15 min) comparado com os comprimidos convencionais de GFB (30% em 15 min).	VILLAR <i>et al.</i> 2012
Dispersões sólidas	Fusão	A presença de surfactantes nas DS de GFB promoveu aumento da taxa de liberação do fármaco (100% em 10 min).	SZUTS <i>et al.</i> 2011
Micronização	Solução supercrítica com CO <sub>2</sub> de rápida expansão (RESS)	A GFB micronizada manteve a estrutura cristalina original, porém a sua taxa de dissolução teve um aumento de 5,5 vezes quando comparada com a GFB isolada.	CHEN <i>et al.</i> 2010
Complexação com ciclodextrinas	Liofilização e amassamento	O método de liofilização obteve maior taxa de dissolução da GFB complexada quando comparado com o método de amassamento.	SAMI; PHILI; PATHAK 2010
Micronização	Precipitação reativa	A GFB micronizada apresentou dissolução de cerca de 91,2% em 120 min, enquanto apenas 23,6% de GFB isolada dissolveram no mesmo tempo.	HUANG <i>et al.</i> 2008
Microesferas e Fármaco conjugado	<i>Spray-drying</i>	As microesferas e a GFB conjugada melhoraram o perfil de liberação do fármaco, porém as microesferas induziram um perfil de dissolução mais regular.	MARTINAC <i>et al.</i> 2002

Fonte: adaptado de MOREIRA, 2017.

### 3.3 DISPERSÕES SÓLIDAS

Uma DS é um sistema de dois ou mais componentes, no qual o fármaco é disperso em uma matriz polimérica (HUANG; DAI, 2013). A maioria das DS é preparada usando polímeros altamente solúveis em água, sendo o polímero amorfo ou parcialmente cristalino (ZHU; HARRIS; TAYLOR, 2012).

Estudos de DS têm mostrado vantagens à solubilidade e dissolução de fármacos com baixa solubilidade em água, que incluem a redução do tamanho de partícula no caso do fármaco permanecer cristalino, aumento da molhabilidade, bem como a mudança do estado cristalino do fármaco para o estado amorfo (VO; PARK; LEE, 2013). De modo geral, as formas amorfas são mais solúveis que as formas cristalinas e possuem uma melhor dissolução (ADIBKIA *et al.*, 2013), porém os fármacos no estado amorfo são quimicamente e fisicamente menos estáveis (NEWMAN; BYRN, 2003), podendo ocorrer degradação durante longos períodos de armazenamento e resultar em graves alterações tanto nas características de liberação do fármaco, como no seu comportamento tóxico e farmacológico (YOSHIOKA; STELLA, 2002).

Os medicamentos baseados na tecnologia de DS passam por dificuldades nos processos produtivos envolvendo principalmente a instabilidade físico-química (VO; PARK; LEE, 2013). O que faz com que esses sistemas enfrentem desafios tecnológicos como a estabilização físico-química do fármaco no seu estado amorfo quando submetido a condições de estresse para uma forma termodinamicamente instável (LAVRA, 2016).

Para a preparação de DS existem vários métodos sendo o *hot melt extrusion* (DJURIS *et al.*, 2013; PINA *et al.*, 2014) e o *spray drying* (ADIBKIA *et al.*, 2013) os mais utilizados e avanços recentes dessas técnicas aceleraram a aplicação comercial e industrial de conceitos de DS amorfa para drogas pouco solúveis (MALAMATARY, 2018, TRAN, 2019, HASER, 2018). Outros métodos menos comuns para obtenção de DS, encontrados em literatura, são descritos no Quadro 2. A técnica de secagem por liofilização, mesmo não sendo desenvolvida com a finalidade de produção de DS é muito utilizada na indústria farmacêutica, na produção de fármacos liofilizados (KASPER; WINTER; FRIESS, 2013; TANG; PIKAL, 2004). Para obtenção de DS pelo método de liofilização, o fármaco e o

veículo (carreador) são dissolvidos em um solvente comum, congelados e submetidos a um processo de sublimação do solvente sob vácuo. A etapa de congelamento é de extrema importância para o processo de liofilização, pois influencia diretamente o número, tamanho, forma e a distribuição dos cristais de gelo, sendo nesta etapa em que todos os fluidos presentes se tornam corpos sólidos, que podem ser cristalinos ou amorfos (KASPER; FRIESS, 2011; REY; MAY, 2010). As vantagens desse processo envolvem o fato do fármaco ser submetido a um estresse térmico mínimo, o que auxilia na estabilidade da substância ativa e a DS formada por esse método dificilmente separar as fases (CEBALLOS *et al.*, 2005; VO; PARK; LEE, 2013, JAKUBOWSKA; LULEK, 2021).

A taxa de congelamento é importante para controlar a separação de fases nas DS (VO; PARK; LEE, 2013) e deve ser otimizada, uma vez que diferentes taxas de congelamento resultam na formação de diferentes tipos de cristais de gelo (KASPER & FRIESS, 2011). O congelamento rápido conduz a cristais de gelo pequenos e numerosos, que devido ao seu tamanho não facilitam a taxa de sublimação, enquanto o congelamento lento forma cristais maiores e menos numerosos, que apresentam poros de maiores dimensões e que aceleram o processo de sublimação (MORAIS *et al.*, 2016, JAKUBOWSKA, 2021).

Quadro 2: Métodos de preparação de DS.

<b>Método de preparação</b>	<b>Referência</b>
Triboeletrificação	ASARE-ADDO <i>et al.</i> , 2015
Hot melt extrusion	DJURIS <i>et al.</i> , 2013; PINA <i>et al.</i> , 2014
Spray drying	ADIBKIA <i>et al.</i> , 2013
Leito fluidizado	LEE <i>et al.</i> , 2011
Emulsificação	LIMA <i>et al.</i> , 2011
Freeze drying (liofilização)	GUPTA; SAINI, 2011
Supercritical fluid drying	KIM <i>et al.</i> , 2009
Co-precipitação	SOUTO; LIMA; CHAUD, 2008
Spray-congealing	ROSA; TSUKADA; FREITAS, 2006

Fonte: elaboração própria.

### 3.4 POLÍMEROS E EXCIPIENTES

Excipiente é qualquer substância, diferente do fármaco, que pode ser incluído na forma farmacêutica, com intenções variadas, tal como, fornecer estabilidade física, química e microbiológica ao produto e melhorar a disponibilidade do ativo no organismo (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Os fármacos com baixa solubilidade requerem excipientes como tensoativos e agentes molhantes a fim de facilitar ou acelerar a liberação da substância ativa e melhorar o perfil de dissolução, o qual é essencial para a absorção adequada e eficácia do medicamento (GARCÍA-ARIETA, 2014). A partir dos anos 70, a preparação de DS começou a ser empregada como um método efetivo para aumentar a cinética de dissolução de fármacos de baixa solubilidade aquosa (KALRA & JAIN, 2011). Neste período, polímeros hidrofílicos foram observados como bons excipientes no melhoramento da solubilidade e dissolução de fármacos pouco solúveis (LAVRA, 2016).

As dificuldades que envolvem a produção de DS ocorrem principalmente pelo estado de maior energia livre do estado amorfo, que aumenta a reatividade e resulta em instabilidade química e física das estruturas causando uma tendência à recristalização (ZECEVIC *et al.*, 2014). O uso de polímeros é tido como uma ferramenta promissora na estabilização destas formas amorfas (TEJA *et al.*, 2013), já que problemas com a miscibilidade podem acelerar o processo de recristalização durante o armazenamento e o papel dos polímeros é inibir esse processo (LAVRA, 2016, JELI, 2021).

Nos estudos de Fanton (2015) e Moreira (2017) precursoras deste trabalho, as DS contendo GFB foram desenvolvidas contendo, além do fármaco, mais de um polímero tensoativo e um componente inorgânico e observou-se ausência de interações entre o fármaco e os excipientes avaliados. A seguir, descrevem-se esses componentes, suas principais propriedades e funções em formulações farmacêuticas.

O Kollidon® VA64 - poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinila) é um copolímero utilizado como carreador hidrofílico em DS, como aglutinante e desintegrante (BASF, 2014). Apresenta efeito solubilizante, dispersante e inibidor da cristalização, com

bons resultados no incremento da cinética de dissolução e boa estabilidade física (WEUTS *et al.*, 2004).

O Kollidon® CL-SF (polivinilpirrolidona reticulada) é um polímero não iônico insolúvel em água. Tem como principal função a ação super-desintegrante, conduzindo a uma desintegração rápida sem comprometer a dissolução do fármaco. Este componente melhora a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis (BASF, 2014; ZARMPI *et al.*, 2017).

O Lutrol® F68 (Poloxamer 188) é um copolímero formado por óxido de etileno e óxido de propileno. É utilizado como agente molhante, emulsificante e solubilizante, muito explorado nas DS, pois atua melhorando a solubilidade, absorção e conseqüentemente a biodisponibilidade do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas (BASF, 2012).

O Span 80 (monooleato de sorbitano) é um agente tensoativo lipofílico não iônico utilizado em formulações farmacêuticas como solubilizante, e como componente em sistemas auto-emulsionantes, promovendo o aumento da biodisponibilidade do fármaco (JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008).

O dióxido de silício coloidal, comercialmente denominado Aerosil® 200, é amplamente utilizado em produtos farmacêuticos e cosméticos com várias aplicações como adsorvente de umidade e desintegrante na formulação (ALBERTINI *et al.*, 2004; KIBBE, 2009).

O óleo essencial de alecrim, proveniente do alecrim (*Rosmarinus officinalis* Linn), é amplamente utilizado devido às suas propriedades antimicrobiana e antioxidante (KADRI *et al.*, 2011). Em processos de suspensão-liofilização os óleos essenciais podem se tornar uma alternativa à utilização de solventes orgânicos convencionais, pois sua alta volatilidade permite que o óleo seja carregado junto à água durante o processo de liofilização (FANTON, 2015).

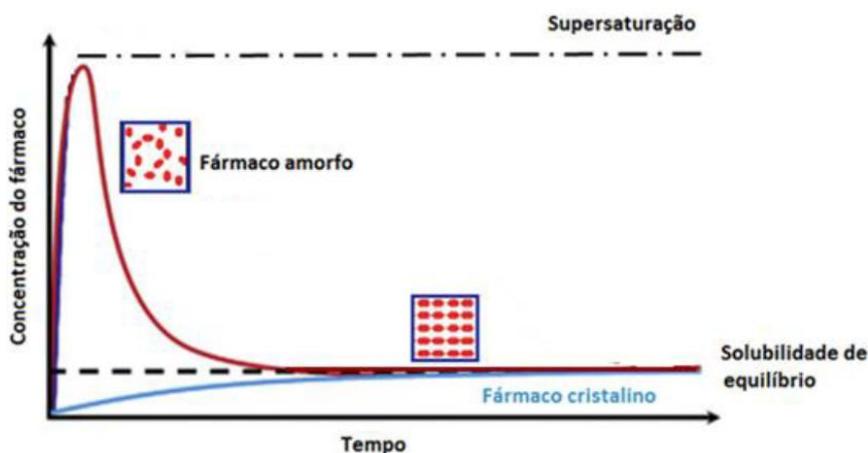
### 3.5 O ESTADO AMORFO

Estruturas amorfas comumente se formam quando há um resfriamento brusco de substâncias previamente fundidas impedindo o rearranjo organizado das moléculas, e conseqüentemente a recristalização. Essa desordem molecular apresenta propriedades interessantes para uma melhor solubilidade e dissolução

(LAVRA, 2016). Geralmente, a solubilidade de uma molécula no seu estado amorfo é 100 a 1000 vezes superior à sua forma cristalina (LEUNER; DRESSMAN, 2000), diferindo também na dissolução. Fármacos cristalinos quando em excesso no meio aquoso se dissolvem até que a solução entre equilíbrio e permaneça constante.

Uma forma amorfa inicialmente se dissolve mais rapidamente que a cristalina, alcançando maiores concentrações, como mostra a Figura 2. No entanto, essas concentrações elevadas permanecem por curto período de tempo, e após atingir a concentração máxima em solução o fármaco tende a precipitar na forma cristalina até alcançar uma concentração semelhante à obtida na solução do fármaco cristalino (LAVRA, 2016). Os sólidos amorfos têm atraído atenção particular no campo farmacêutico devido ao alto nível de supersaturação em solução após a administração oral (SZAFRANIEC-SZCZ et al., 2021; ZOGRAFI; NEWMAN, 2016).

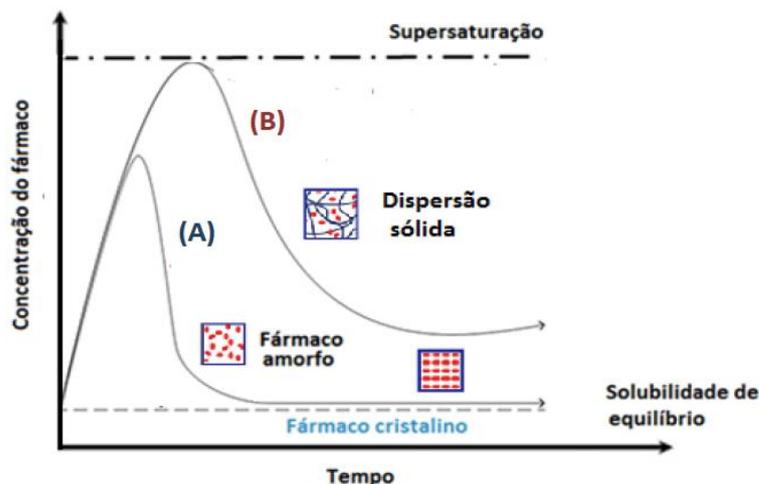
Figura 2: Perfil da solubilidade aquosa de um fármaco na forma amorfa em comparação à forma cristalina.



Fonte: Adaptado de LAVRA, 2016.

No caso das DS, também ocorre o mesmo efeito, mas o uso do polímero faz com que haja uma redução mais lenta na concentração do fármaco, mantendo a solução supersaturada por mais tempo (LAITINEN *et al.*, 2014), como mostra a Figura 3.

Figura 3: Perfil da solubilidade aquosa de um fármaco na forma cristalina, amorfa (A) e associado a moléculas poliméricas (B) que aumentam a extensão e o tempo da supersaturação.



Fonte: LAVRA, 2016.

Um fármaco amorfo apresenta solubilidade elevada, no entanto, por ser uma estrutura instável, ao entrar em contato com o meio aquoso ocorre a sua cristalização acelerando a queda da curva de solubilidade. Já os polímeros utilizados na produção de DS atuam como estabilizadores favorecendo a formação de estruturas amorfas que levam à supersaturação e mantém esse estado por um maior período de tempo, tornando mais lenta a transformação da forma amorfa para cristalina melhorando o desempenho de solubilidade (LAVRA, 2016; ZAFRANIEC, 2021).

Idealmente, uma DS deveria ser estável nas condições de temperatura e umidade durante sua produção e armazenamento. No entanto, a maior limitação destas estruturas sólidas é a inerente instabilidade termodinâmica, visto que os parâmetros físico-químicos como solubilidade, energia da ligação de hidrogênio, pKa da dispersão podem ser usados como fatores termodinâmicos e cinéticos para examinar as suas influências na miscibilidade e estabilidade física dos sistemas amorfos (TELANG et al, 2009). O principal interesse na formulação destes sistemas é a obtenção de misturas homogêneas que mantenham a estabilidade física e evitem a recristalização do fármaco (QIAN *et al.*, 2012). Uma DS fisicamente estável tende a ser obtida quando o fármaco e o polímero estão intimamente misturados em nível molecular (WYTTENBACH *et al.*, 2013).

### 3.6 ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS

Conjunto de testes projetados para obter informações sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos visando definir sua vida-média, período de utilização em embalagem e condições de estocagem especificadas em guias e compêndios oficiais. A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros parâmetros como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem que deve ser executado em sua embalagem primária original (ANVISA, 2017).

Um dos principais fatores que devem ser avaliados no desenvolvimento de formulações é o estudo da estabilidade. A estabilidade de um medicamento pode ser definida, como a capacidade da formulação manter as suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas (SILVA *et al.*, 2009). Segundo a ANVISA, testes de estabilidade podem ser realizados juntamente com os estudos de pré-formulação (ANVISA, 2017), incluindo os estudos de incompatibilidade fármaco-excipientes, neste caso realizado por Fanton (2015) e degradação forçada, assim como o desenvolvimento de métodos indicativos de estabilidade, essenciais nessa etapa de desenvolvimento.

Há 3 tipos de estudo de estabilidade: a) Acelerado - realizado sob condições forçadas até 6 meses, sendo os tempos de armazenamento 0, 3 e 6 meses, b) Longa duração, em que se verifica as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante 24 meses sendo os tempos de armazenamento de 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e anualmente após o primeiro ano ao limite do tempo de vida de prateleira declarado no registro do produto, os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento e c) Acompanhamento - desenvolvido para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração, inicia-se quando o estudo de longa duração termina e somente se o produto não sofrer nenhuma alteração durante este, deve ser realizado de 12 em 12 meses (ANVISA, 2017). As condições normais de armazenamento são as condições ambientais a que os

medicamentos estarão expostos durante os estudos de longa duração e intermediários (ORIQUI *et al.*, 2011).

*Estudo de Estabilidade Acelerada*: estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento (SILVA *et al.*, 2009). Os estudos de estabilidade acelerada foram empregados neste trabalho.

### 3.7 MATERIAL DE EMBALAGEM

Compreende-se por material de embalagem o recipiente; envoltório; invólucro; ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, usado para envasar; proteger; manter; cobrir; ou empacotar, especificamente, ou não, matérias-primas; reagentes e medicamentos. Embalagem primária é a que mantém contato direto com seu conteúdo e não deve haver qualquer interação com o material capaz de alterar a concentração, a qualidade ou a pureza do material acondicionado (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

A escolha da embalagem adequada exerce influência sobre a estabilidade do medicamento, devendo ser parte primordial na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos considerando as características específicas e a capacidade de preservar a eficácia do medicamento durante o armazenamento. O medicamento define as condições específicas de armazenamento e, portanto, a embalagem deve fornecer uma barreira aos fatores externos, a fim de prolongar o prazo de validade deste (AMARAL; RODRIGUES; GOULAN, 2012; ANVISA, 2017; JORGE, 2013; QUINTAS, 2013; RODRIGUES; FERRAZ, 2007; STINGHEL, 2014).

As DS são formulações muito sensíveis à umidade do ambiente (HUANG; DAI, 2013), uma vez que apresentam alguns componentes higroscópicos na composição. Por isso, a escolha de uma embalagem adequada é fundamental para que não ocorram alterações na composição do produto, garantindo sua estabilidade e proteção (PEREIRA; FERREIRA, 2016).

Os materiais convencionalmente usados são vidros, metais (ex. alumínio) e polímeros (ex. elastômeros e termoplásticos) (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001), dentre os quais um frequentemente utilizado é o poli(cloreto de vinila) (PVC). Material transparente com elevada resistência física, boa resistência química, baixa

permeabilidade oferecendo uma estabilidade adequada para muitos produtos farmacêuticos além do baixo custo, propriedades que fazem do PVC o material mais escolhido para embalagem em blíster (RODRIGUES; FERRAZ, 2007) e que será empregado no armazenamento das amostras de DS deste trabalho.

### 3.8 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO UTILIZADAS NESTE TRABALHO

Na avaliação da estabilidade das amostras de GFB pura e das formulações de DS desenvolvidas estudadas neste trabalho, descrevem-se, neste item, as técnicas de caracterização utilizadas para obtenção dos resultados.

A análise visual no que diz respeito a medicamento é um ensaio de qualidade cuja finalidade principal é avaliar integridade física e estética do produto (GIL, 2010).

Os testes de teor têm por objetivo avaliar se a concentração do fármaco encontra-se dentro da faixa especificada para a substância ativa (MANGANELLI, 2016).

A solubilidade de uma substância em dado solvente é a quantidade que este é capaz de dissolvê-la, a determinadas condições de temperatura, pressão e pH, tomando-se como limite o equilíbrio na saturação (AULTON, 2002).

A dissolução é o processo pelo qual uma substância no estado sólido dissolve em um meio líquido, definido como o processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica, tornando-se disponível para ser absorvido pelo organismo. É uma propriedade fundamental de um sólido, controlada pela afinidade entre o soluto e o meio que o envolve. A dissolução é um pré-requisito para a absorção de fármacos, o qual influencia na taxa e na extensão com que a dose administrada alcança a circulação sistêmica (JAMBHEKAR; BREEN, 2013). Um parâmetro utilizado para caracterizar o perfil de liberação de um fármaco é a eficiência de dissolução (ED%). A ED% é definida como a área sobre a curva de dissolução até determinado tempo, expressa como a porcentagem da área do retângulo descrito pela dissolução de 100% do fármaco no mesmo tempo (COSTA & LOBO, 2001). Este parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvido no meio e fornece dados importantes para previsão dos resultados *in vivo* (MOREIRA, 2017).

Utilizada para identificação de grupos funcionais a espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) é uma ferramenta eficiente para investigar interações entre moléculas de fármaco e excipientes, bem como avaliar modificações ou características através de espectros específicos para cada substância já que as bandas de absorção dos grupos funcionais das moléculas são conhecidas (CHADHA; BHANDARI, 2014; LAVRA, 2016). As alterações, devido às interações, se apresentam no número de ondas e na largura de bandas de grupamentos químicos específicos, em comparação com as dos componentes individuais (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013) que podem ser refletidos pelo deslocamento ou alargamento de bandas, desaparecimento de picos ou alteração da intensidade quando comparados ao espectro do fármaco e polímeros puros (HONG, 2009).

A análise termogravimétrica (TG/DTG) é utilizada para medir a variação de massa em função da temperatura sob um programa de aquecimento. Para fins farmacêuticos, este uso é descrito na caracterização, determinação de pureza e de umidade, na avaliação da estabilidade de fármacos e, em geral fornece informações sobre o processo de degradação térmica de uma amostra (BORBA et al., 2014; CHADHA; BHANDARI, 2014; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

A técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC), na área farmacêutica, é utilizada na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, na compatibilidade entre os componentes da formulação e identificação de polimorfismo das formas cristalinas, sendo capaz de detectar eventos térmicos relacionados à recristalização do sistema permitindo avaliar a estabilidade das formulações (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013; OLIVEIRA, 2011), sendo que uma estrutura amorfa pode também recristalizar e o fenômeno é identificado por DSC (LAVRA, 2016). Na caracterização das DS são detectadas ocorrências de eventos térmicos, que podem ser endotérmicos (fusão, transição vítrea e entalpia de relaxamento) ou exotérmicos (cristalização) (VO; PARK; LEE, 2013).

A difratometria de raios-X (DRX) é utilizada na caracterização de DS em razão da capacidade de identificação do estado amorfo ou cristalino (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016). Em razão do ordenamento molecular, as substâncias cristalinas são capazes de difratar os raios-X incidentes na estrutura do cristal, o que ocasiona a formação de picos finos e alongados. Esse padrão é bem diferente do

obtido para substâncias amorfas, onde não se evidencia a formação de picos e sim, a presença de um halo difuso, consequência da ausência do ordenamento molecular (SHAH; KAKUMANU; BANSAL, 2006). Essa técnica é amplamente utilizada para identificar e caracterizar o estado cristalino de fármacos em DS permitindo identificar separadamente as cristalinidades do fármaco e do carreador, possibilitando assim, a diferenciação entre o estado cristalino ou amorfo do fármaco na DS (VO; PARK; LEE, 2013) e se estende aos estudos de estabilidade das DS, pois é capaz de identificar qualitativamente os picos de difração que surgem em decorrência do processo de recristalização da estrutura amorfa (LAITINEN *et al.*, 2014).

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) tem como objetivo verificar a morfologia de partículas ou formas farmacêuticas contendo o fármaco, o que em DS permite estudar aspectos de superfície do material e fornecer informações do estado de cristalização da formulação. O conhecimento da microestrutura dos materiais permite o entendimento e até mesmo a previsão das propriedades e respostas químicas (LYRA *et al.*, 2010; CHADHA; BHANDARI, 2014).

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAIS

Os materiais utilizados neste trabalho estão dispostos na Tabela 1 com os respectivos fornecedores/fabricantes:

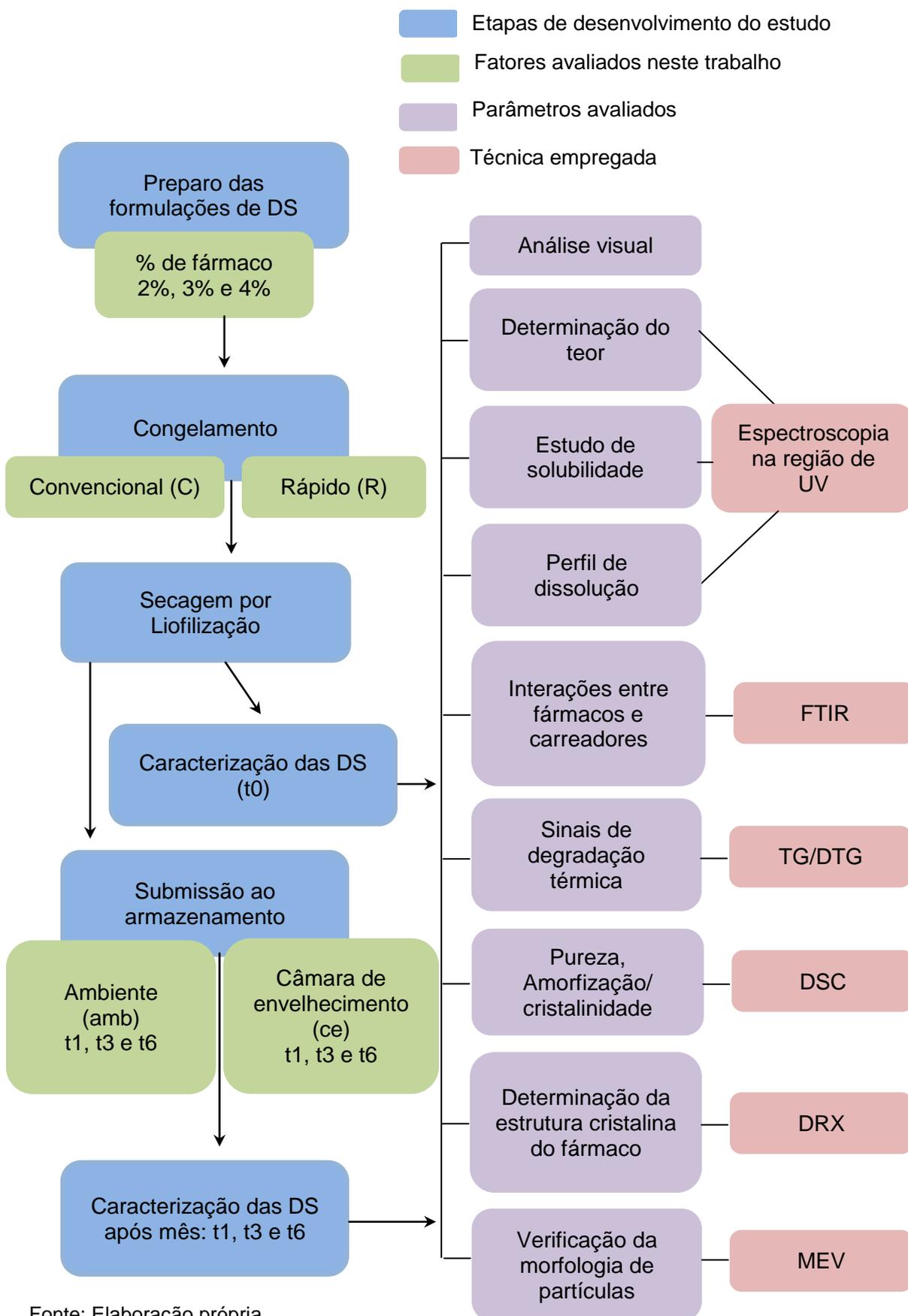
Tabela 1: Materiais utilizados no desenvolvimento deste trabalho, fornecedores e origem.

<b>Fármaco</b>	<b>Fornecedor</b>	<b>Origem</b>
Genfibrozila (GFB)	Zhejiang Excel - Embrafarma Produtos Químicos e Farmacêuticos	China
<b>Excipientes</b>	<b>Fornecedor</b>	<b>Origem</b>
Aerosil 200®	Labsynth Produtos para Laboratórios Ltda	Brasil
Kollidon® CL-SF	BASF S.A	Alemanha
Kollidon® VA64	BASF S.A	Alemanha
Lutrol® F68	BASF S.A	Alemanha
Span 80	Sigma Aldrich	EUA
Óleo essencial de alecrim	Herbia Cosméticos Naturais e Orgânicos	Brasil
<b>Material de embalagem</b>	<b>Fornecedor</b>	<b>Origem</b>
PVC transparente	Carber Embalagens	Brasil

### 4.2 ORGANIZAÇÃO EXPERIMENTAL DO TRABALHO

Com base nos estudos prévios das formulações de DS desenvolvidas por Fanton (2015) e no desenvolvimento do método de congelamento rápido por Moreira (2017) pode-se observar a continuidade desses dois estudos na Figura 4 com o fluxograma experimental das etapas que compuseram este trabalho.

Figura 4: Fluxograma experimental da metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho.



Fonte: Elaboração própria

### 4.3 COMPOSIÇÃO E PREPARAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

Para o presente estudo foram preparadas as formulações selecionadas dos estudos prévios de Fanton (2015) quanto à composição e de Moreira (2017) quanto à forma de congelamento e quantidade de amostra. As proporções “fármaco:polímero” 1:1, 1,5:1 e 2:1 equivalem respectivamente aos teores 21,2; 28,7 e 34,9% de GFB na formulação seca. A composição da formulação pode ser observada no Quadro 3.

Quadro 3: Composição das formulações, respectivas fases da emulsão em que os componentes foram inseridos e suas funções.

Componentes	Função	Fase da emulsão	1:1* (g/g)	1,5:1* (g/g)	2:1* (g/g)
Genfibrozila	Fármaco	Oleosa	2**	3**	4**
Óleo de alecrim	Solubilizante	Oleosa	2	2	2
Span 80	Emulsificante Estabilizante	Oleosa	1,025	1,025	1,025
Lutrol® F68	Emulsificante Estabilizante	Aquosa	1,425	1,425	1,425
Kollidon® VA64	Desintegrante	Aquosa	2	2	2
Kollidon® CL-SF	Desintegrante	Aquosa	0,25	0,25	0,25
Aerosil®	Dessecante	Aquosa	2,5	2,5	2,5
Água destilada	Solubilizante	Aquosa	qsp 100 mL	qsp 100 mL	qsp 100 mL

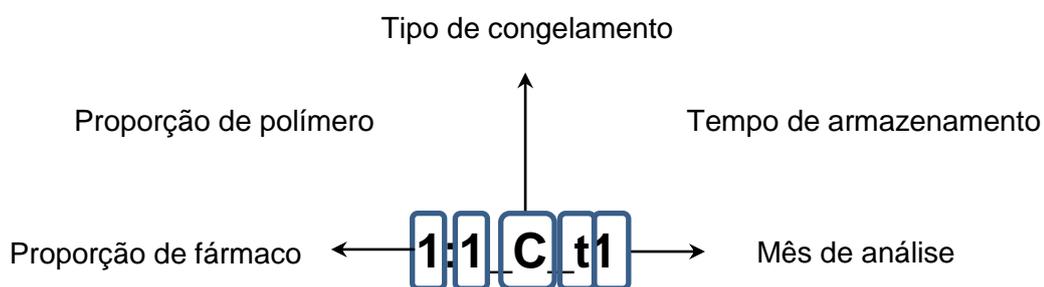
\* Proporção “fármaco:polímero” / \*\* Percentuais em massa (m/m)

As amostras foram preparadas empregando o mesmo procedimento descrito por Fanton (2015). Os componentes da fase oleosa foram aquecidos a 40 °C sob agitação de 50 rpm, em agitador magnético, até completa solubilização. Na fase aquosa, os componentes foram solubilizados em quantidade suficiente de água destilada, até formação de uma suspensão homogênea. A fase oleosa foi vertida sobre a fase aquosa, sob agitação em agitador magnético a 50 rpm e por último foi adicionado o Aerosil® ainda sob agitação até homogeneização total. A DS foi

submetida ao congelamento, de acordo com o executado por Moreira (2017), parte por via rápida (R), utilizando o congelamento em concha e parte por congelamento convencional (C), ou seja, direto em *freezer* como um bloco. Para isso, a produção das DS foi realizada em bateladas até se obter quantidade suficiente para conduzir o experimento no intervalo de tempo pré-estabelecido de 6 meses.

A nomenclatura atribuída às amostras, exemplificada na Figura 5, foi composta pela proporção “fármaco:polímero”, acrescida do tipo de congelamento e tempo de armazenamento. Em virtude da aplicação desses dois diferentes processos de congelamento, à nomenclatura das amostras, foi acrescentado o “R” ou o “C”. Além das DS serem identificadas com a proporção “fármaco:polímero” e tipo de congelamento, foi acrescentado o tempo, em meses, que as amostras ficaram armazenadas e posteriormente foram retiradas para a realização das análises (t0, t1, t3 e t6).

Figura 5: Estruturação da nomenclatura atribuída às amostras.



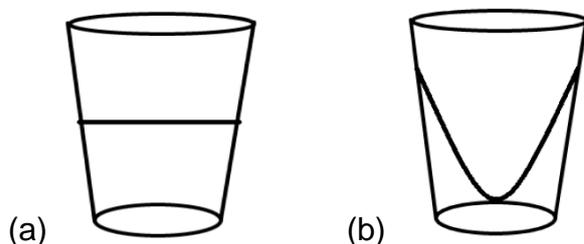
Para a avaliação dos parâmetros de acondicionamento no primeiro momento são discutidos os resultados das amostras que ficaram mantidas em temperatura ambiente (amb) e posteriormente para comparação ao estudo de estabilidade são discutidas as análises das DS armazenadas em câmara de envelhecimento (ce).

#### 4.4 LIOFILIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

As formulações foram preparadas por diferentes tipos de congelamento como mostra a Figura 6, pelo método de congelamento convencional as DS foram solidificadas em congelador a uma temperatura de  $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por pelo menos 24 h, formando um bloco (Fig. 6a). As DS preparadas por meio do congelamento rápido foram submetidas à agitação constante de 50 rpm, por cerca de 10 min, até atingir o

completo congelamento em forma de concha/crosta (Fig. 6b). Após o congelamento, as DS foram armazenadas em congelador convencional por pelo menos 24 h.

Figura 6: Congelamento convencional - C (a) e congelamento rápido - R (b)



Depois de congeladas as formulações foram levadas ao liofilizador (Terroni, Fauvel LT 1000/8, Brasil) para secagem por 12 - 24 h, até completa sublimação da água e redução do óleo presente nas amostras. Após a secagem, as amostras foram coletadas em frascos de vidro e armazenadas em dessecador até a obtenção da quantidade suficiente para iniciar os estudos de estabilidade.

#### 4.5 ARMAZENAMENTO DAS AMOSTRAS

As amostras de GFB pura e as DS foram submetidas paralelamente ao armazenamento em temperatura ambiente (amb) e em câmara de envelhecimento (ce) por tempo determinado de 6 meses, as quais foram retiradas para análise nos tempos inicial ( $t_0$ ),  $t_1$ ,  $t_3$  e  $t_6$ . As amostras submetidas ao ambiente permaneceram sob uma faixa de temperatura de 15 a 30°C e as amostras mantidas em câmara de envelhecimento permaneceram em 40°C±2°C/75%UR±5%UR (ANVISA, 2017).

#### 4.6 CARACTERIZAÇÃO E MONITORAMENTO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

##### 4.6.1 Análise visual

A análise visual foi realizada a partir do momento que as amostras foram colocadas em embalagens plásticas de PVC transparente para mimetizar os blísteres de medicamentos com o objetivo de observar os seguintes efeitos: luz, temperatura e umidade sob o plástico e sob as amostras. Essa técnica permitiu a

análise do efeito sob a incidência da luz UV, umidade e temperatura sob os quais as amostras de GFB pura e DS foram expostas.

#### 4.6.2 Determinação do teor de fármaco

Para a determinação do teor de fármaco das amostras, foi utilizado o método de espectrofotometria ultravioleta (UV-Vis), previamente validado para esta finalidade por Fanton (2015). Foram utilizadas alíquotas das DS, correspondentes a uma massa teórica conhecida de ativo, as quais foram posteriormente solubilizadas em etanol PA e diluídas até a concentração teórica de 11mg, 14mg e 17,5mg L<sup>-1</sup> de GFB. O procedimento foi realizado em triplicata. As absorvâncias de cada uma das soluções foram quantificadas a um comprimento de onda de 276 nm com base em uma curva analítica obtida na faixa de 5 a 100 mg L<sup>-1</sup>.

A análise estatística dos dados foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) unifatorial, seguida de teste de Tukey, na qual os resultados são considerados significativos quando a probabilidade for inferior a 5% (p < 0,05 intervalo de confiança de 95%). A avaliação estatística dos resultados foi realizada por meio do *software OriginPro 8.5* comparando os termos extremos t0 e t6 para congelamento e os tempos t1 e t6 para tempo de armazenamento.

#### 4.6.3 Estudo de solubilidade do fármaco

Foram preparadas, em triplicata, soluções contendo 50 mg de amostra equivalentes a 11, 14 e 17,5 mg de GFB em 10 mL de tampão fosfato pH 6,8, as quais foram submetidas à agitação em incubadora orbital a rotação de 100 rpm a 37 °C por 24 h. As amostras foram coletadas, centrifugadas a 3400 rpm, por 10 min (Celm Combate, 7323, Brasil) e quantificadas por espectrofotometria de absorção em 276 nm (Shimadzu UV1601P, Japão).

A análise estatística dos dados foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) unifatorial, seguida de teste de Tukey, na qual os resultados são considerados significativos quando a probabilidade for inferior a 5% (p < 0,05

intervalo de confiança de 95%). A avaliação estatística dos resultados foi realizada por meio do *software OriginPro 8.5*, comparando os tempos extremos t0 e t6 para congelamento e os tempos t1 e t6 para tempo de armazenamento.

#### 4.6.4 Perfil de dissolução

Amostras das DS, equivalentes a 11, 14 e 17,5 mg de GFB, foram submetidas ao ensaio de dissolução, no qual foi utilizado aparato 2 (pá), nas condições experimentais a uma velocidade de agitação de 50 rpm, com 900 mL de meio de dissolução (tampão fosfato pH 6,8) e temperatura de  $37 \pm 0,5$  °C. As condições *sink* foram mantidas. Alíquotas de 10 mL foram coletadas em 10, 20, 30, 40, 50 e 60 min, submetidas à centrifugação por 10 min a 3000 rpm (Celm Combate, 7323, Brasil) e então realizada a leitura do sobrenadante por meio de método espectrofotométrico, no comprimento de onda de 276 nm (Shimadzu UV1601PC, Japão). O ensaio foi realizado em sextuplicata. A porcentagem de fármaco dissolvido foi calculada utilizando-se a curva de calibração obtida para o meio tampão. A eficiência de dissolução foi calculada, empregando-se a Equação 1:

**Equação 1:**

$$ED\% = \frac{ASC}{ASCTR} \times 100$$

Onde, ASC é a área sob a curva de dissolução e ASCTR é a área total do retângulo correspondente a 100% de dissolução no mesmo intervalo de tempo.

A análise estatística dos dados foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) unifatorial, seguida de teste de Tukey, na qual os resultados são considerados significativos quando a probabilidade for inferior a 5% ( $p < 0,05$  intervalo de confiança de 95%). A avaliação estatística dos resultados foi realizada por meio do *software OriginPro 8.5* comparando os tempos extremos t0 e t6 para congelamento e os tempos t1 e t6 para armazenamento.

#### 4.6.5 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR foram obtidos utilizando-se pastilhas de brometo de potássio (KBr) contendo cada uma das amostras. Para o preparo das pastilhas, triturou-se 300 mg de KBr e 1 mg de amostra até a mistura se tornar homogênea e opaca. Após, esta mistura foi prensada com força de compressão de 10 t. As pastilhas foram inseridas no espectrofotômetro e submetidas a 12 varreduras na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando uma resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  (Perkin-Elmer Spectrum One B, EUA). Os espectros foram agrupados utilizando o *software OriginPro 8.5.*, permitindo verificar se houve interações físicas e químicas entre os compostos (VO; PARK; LEE, 2013).

#### 4.6.6 Análise Termogravimétrica (TG/DTG)

As curvas TG foram obtidas na faixa de temperatura de 50-250 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL  $\text{min}^{-1}$ ), a uma razão de aquecimento de 10 °C  $\text{min}^{-1}$ , utilizando cadinho de platina contendo aproximadamente 5 mg da amostra. Os resultados obtidos foram analisados em *software TA Universal Analysis* e permitiram verificar o efeito do armazenamento sobre o teor de umidade e temperatura de degradação das amostras, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudo de cinética de degradação (BORBA *et al.*, 2014; CHADHA; BHANDARI, 2014).

#### 4.6.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL  $\text{min}^{-1}$ ), empregando-se cadinhos de alumínio hermeticamente fechados, contendo 4-5 mg de amostra. A faixa de temperatura utilizada foi de 50-100 °C, a uma razão de aquecimento de 10 °C  $\text{min}^{-1}$  (TA Instruments DSC Q20). Os resultados obtidos foram analisados em *software TA Universal Analysis* e permitiram verificar o efeito do armazenamento sobre o pico de fusão do fármaco e como esse se comporta em relação a forma cristalina/amorfa, bem como checar a miscibilidade das DS (MEDEIROS, 2013).

#### 4.6.8 Difratometria de raios-X (DRX)

Os difratogramas foram registrados na faixa de 5-30° (2θ), a uma velocidade de varredura de 2° min<sup>-1</sup>, empregando radiação CuKα como fonte de raios-X. O equipamento (Panalytical, X'PERT PRO MPD) foi operado a uma voltagem de 40 kV e uma corrente de 30 mA. Com essa análise foi possível comparar o perfil cristalino do fármaco puro com as amostras coletadas e analisadas ao longo dos 6 meses, podendo determinar, caso ocorra, o início da conversão da forma amorfa para a forma cristalina da GFB (MEDEIROS, 2013).

#### 4.6.9 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As amostras, previamente recobertas com uma fina camada de ouro (Denton Vacuum Desk V, Japão), foram submetidas à avaliação morfológica de superfície, sendo as micrografias obtidas em microscópio eletrônico de varredura (Jeol JSM 6701F, Japão), operando a 15 kV, nos aumentos de 35 e 500 vezes. Essa análise permite estudar aspectos de superfície do material e o estado de cristalização da formulação (LYRA et al., 2010).

### 4.7 ESTUDO DE ESTABILIDADE

Esta etapa foi desenvolvida considerando os aspectos dos estudos de estabilidade acelerado. Uma vez obtidas e caracterizadas, conforme item 4 desta metodologia, as DS foram armazenadas em embalagens de PVC e acondicionadas sob diferentes parâmetros: temperatura ambiente entre 15 °C e 30 °C e câmara de envelhecimento a temperatura de 40 °C ± 2 °C / 75% UR ± 5% UR, de acordo com as especificações estabelecidas pela Anvisa (2017). As amostras foram coletadas nos tempos 0, 1, 3 e 6 meses para estudos acelerados e foram submetidas às análises descritas no item 4.6, anterior.

O conjunto de amostras analisadas está descrito no Quadro 4. O conjunto de resultados obtidos, para cada amostra, em cada técnica permitiu delinear o efeito desse processo na estabilidade tanto do fármaco quanto das DS.

Quadro 4: Conjunto de amostras analisadas.

Ambiente (amb)	Câmara de envelhecimento (ce)		
	2:1	1,5:1	1:1
GFB_t0	2:1_C_t0	1,5:1_C_t0	1:1_C_t0
GFB_t1	2:1_C_t1	1,5:1_C_t1	1:1_C_t1
GFB_t3	2:1_C_t3	1,5:1_C_t3	1:1_C_t3
GFB_t6	2:1_C_t6	1,5:1_C_t6	1:1_C_t6
----	2:1_R_t0	1,5:1_R_t0	1:1_R_t0
----	2:1_R_t1	1,5:1_R_t1	1:1_R_t1
----	2:1_R_t3	1,5:1_R_t3	1:1_R_t3
----	2:1_R_t6	1,5:1_R_t6	1:1_R_t6

Fonte: elaboração própria

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS OBTIDAS

#### 5.1.1 Análise Visual

As amostras de DS nas diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento foram armazenadas em temperatura ambiente, expostas na cidade de Joinville numa faixa de temperatura e umidade de 15 °C e 30 °C (ANVISA, 2017) e as imagens são apresentadas na Figura 7. As amostras permaneceram armazenadas por um período de seis meses, de dezembro de 2019 a junho de 2020.

Figura 7: Fotos das amostras de GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.



Os resultados mostraram alterações de cor quase imperceptíveis com a absorção de luz enquanto mantidas em temperatura ambiente, porém nota-se que houve absorção de umidade gerando a formação de aglomerados, estando os mais visíveis, indicados pelas setas vermelhas na figura. As DS são formulações muito sensíveis à umidade do ambiente (HUANG; DAI, 2013) e, mesmo armazenadas em recipientes fechados, podem adsorver esta umidade, uma vez que apresentam

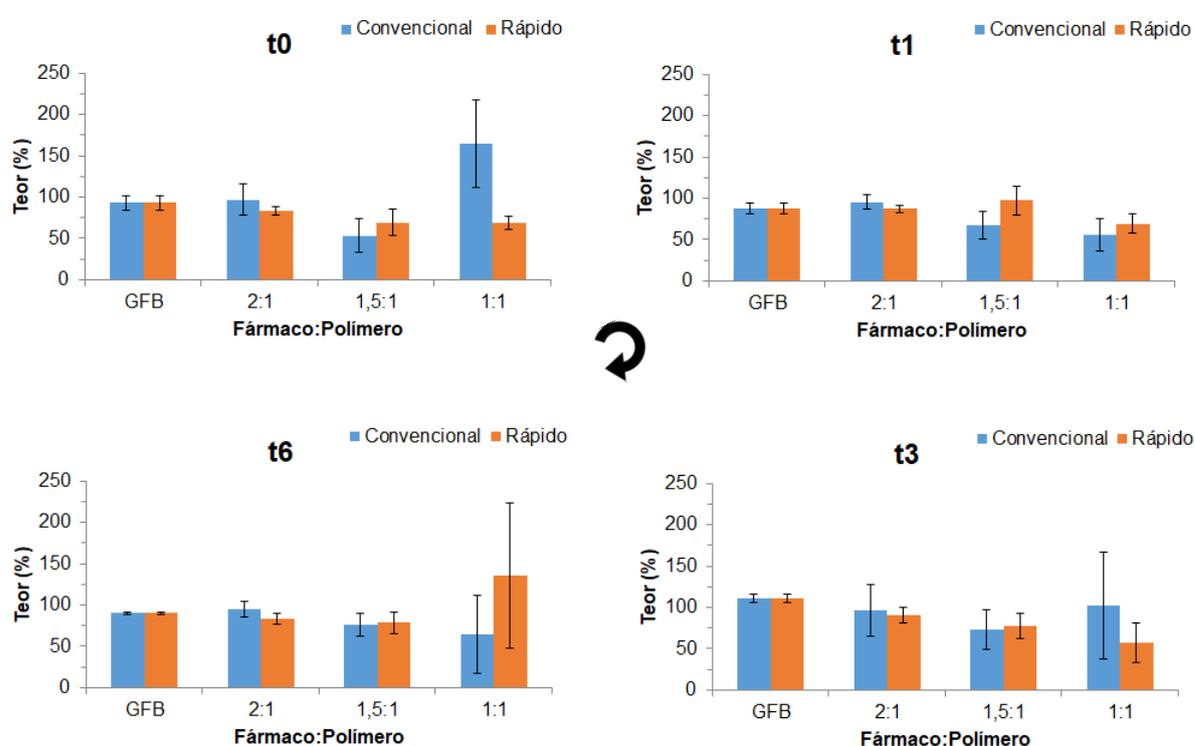
componentes higroscópicos na composição como por exemplo o Aerosil® 200 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MOREIRA, 2017).

Visualmente, não se notam diferenças que possam ser atribuídas à proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento e tempo de armazenamento nas amostras.

### 5.1.2 Determinação do teor de fármaco

Os efeitos da proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento e tempo de armazenamento sobre o teor de GFB nas amostras de DS, bem como o comportamento do fármaco puro em temperatura ambiente podem ser observados na Figura 8. A linha pontilhada faz referência ao valor de 100% do teor, facilitando a visualização dos desvios padrão (DP) e interpretação dos dados.

Figura 8: Efeitos sobre o teor de fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em temperatura ambiente.



A análise ANOVA não demonstrou diferença nos resultados para GFB pura sobre o tempo de armazenamento analisado.

Quanto aos efeitos do tipo de congelamento, a análise estatística ANOVA, demonstrou que para todas as amostras nas proporções “fármaco:polímero” 2:1 e 1,5:1, esse fator não afetou os valores do teor de GFB na formulação. Entretanto, para as DS\_1:1 a análise estatística demonstrou que houve diferenças entre os tipos de congelamento, sugerindo a hipótese de heterogeneidade das amostras 1:1 ou, ainda, pela possibilidade do teor teórico do fármaco ser muito baixo dificultando a determinação de GFB nas amostras dessa proporção.

Aos efeitos do tempo de armazenamento a análise da ANOVA não demonstrou influência desse parâmetro em nenhuma DS sobre o teor do fármaco, independente da proporção “fármaco:polímero” e do tipo de congelamento empregado.

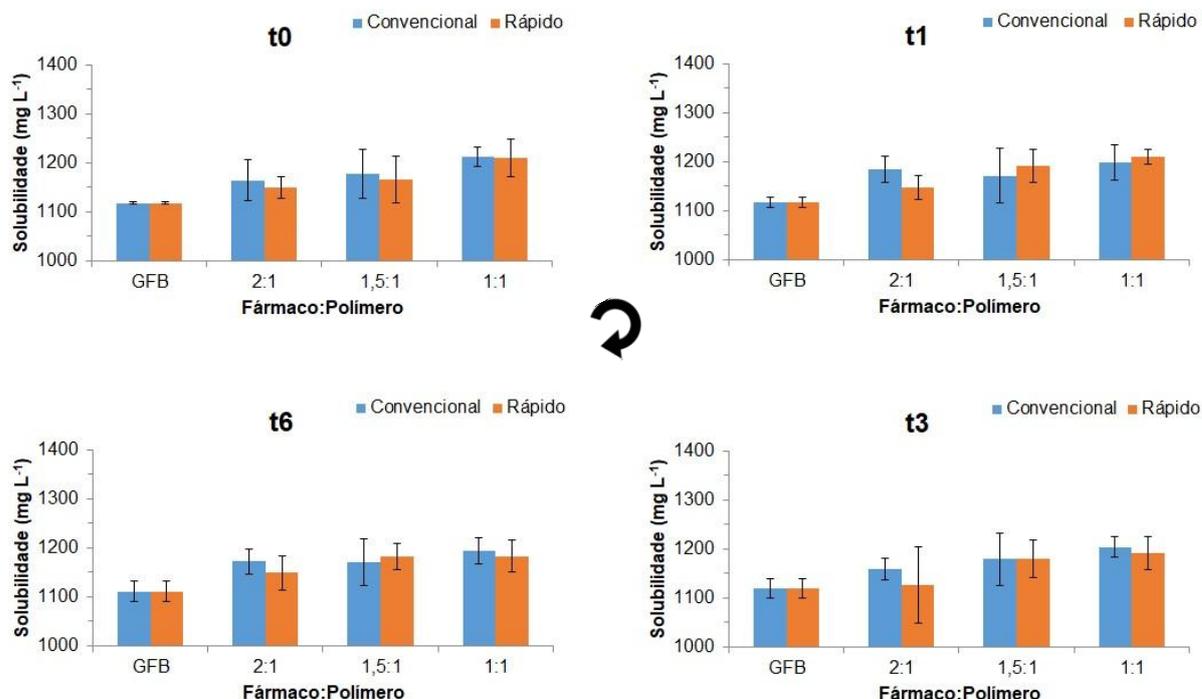
Os valores de teor obtidos para as amostras de DS foram compreendidos entre 53 a 165% distinguindo-se dos valores apresentados nos trabalhos estudados anteriormente nos quais as amostras apresentaram resultados de 92,39% no estudo de Fanton (2015) e 91% e 100% para congelamento C e congelamento R, respectivamente, no estudo de Moreira (2017). As amostras avaliadas nesses dois trabalhos precursores mantiveram resultados dentro da faixa especificada, porém a referência utilizada foi de um compêndio oficial anterior cujos valores de aceitação eram de 90 – 110% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), no entanto a faixa atual de valores de aceitação para ensaios de doseamento de formulações contendo o fármaco GFB é de 98 – 102% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019), fazendo com que os resultados obtidos não estejam contemplados dentro da faixa atual especificada. Resultados, esses, que podem sugerir diferença no tipo de material ativo analisado na hipótese de ser uma partícula micronizada e possível diferença entre o método analisado e o descrito em monografia, visto que o utilizado foi por espectrofotometria ultravioleta (UV-Vis) e o descrito em compêndio oficial é via Cromatografia a líquido de alta eficiência (HPLC) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.1.3 Estudo de solubilidade do fármaco

A solubilidade da GFB foi estudada em meio tampão fosfato pH 6,8, a fim de garantir condições *sink* durante o ensaio de perfil de dissolução das DS produzidas em diferentes proporções “fármaco:polímero”, por congelamento C e R,

armazenadas em temperatura ambiente por 6 meses. Os resultados obtidos estão demonstrados na Figura 9.

Figura 9: Efeitos sobre a solubilidade do fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em temperatura ambiente.



A solubilidade da GFB pura em meio tampão fosfato pH 6,8 permaneceu numa faixa entre 1111,20 e 1118,61 mg L<sup>-1</sup> diante dos tempos em que as amostras ficaram armazenadas e todas as DS avaliadas apresentaram resultados superiores ao fármaco puro conforme apêndice A.1, indicando que as formulações apresentaram aumento de solubilidade do fármaco em até 8 %, o que diferiu dos trabalhos anteriores de Fanton (2015) e Moreira (2017), os quais apresentaram aumento de solubilidade entre 60 e 70% . Este resultado pode ser explicado pelo aumento da área superficial das formulações e também devido à redução da cristalinidade obtida nas amostras.

Analisando os resultados nota-se que, em geral, as proporções “fármaco:polímero” apresentam padrão de solubilidade muito semelhantes, onde quanto menor é a concentração de fármaco maior é a solubilidade.

Sobre os efeitos do tipo de congelamento para as DS armazenadas em temperatura ambiente, a análise estatística ANOVA demonstrou resultados significativamente diferentes para as amostras DS\_2:1\_t6\_C e DS\_2:1\_t6\_R o que

demonstra que o tipo de congelamento foi um fator que afetou os valores de solubilidade do fármaco nas amostras, resultados que podem ser atribuídos a fatores como menor tamanho de partícula, tipo de estrutura cristalina formada e, ainda, lotes amostrais do fármaco diferentes comparado aos trabalhos anteriores.

Para o tempo de armazenamento, a ANOVA não apresentou diferenças consideráveis nos resultados, o que evidencia que esse fator avaliado não exerceu influência sobre a solubilidade da GFB nas amostras.

Os valores obtidos para GFB pura de  $1118,12 \text{ mg L}^{-1}$ , diferem dos encontrados nos trabalhos precursores de Fanton (2015) e Moreira (2017) na faixa de  $546,19$  e  $568,35 \text{ mg L}^{-1}$  respectivamente, reafirmando possíveis diferenças no fármaco analisado, no entanto os resultados das DS conferem com o último estudo.

#### 5.1.4 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução da GFB pura obtida sob os tempos de armazenamento  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_3$  e  $t_6$  em temperatura ambiente estão representados na Figura 10. Além disso, a eficiência de dissolução (ED%), calculada por meio da Equação 1 (item 4.6.4), é apresentada na Tabela 2.

Figura 10: Perfil de dissolução das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente.

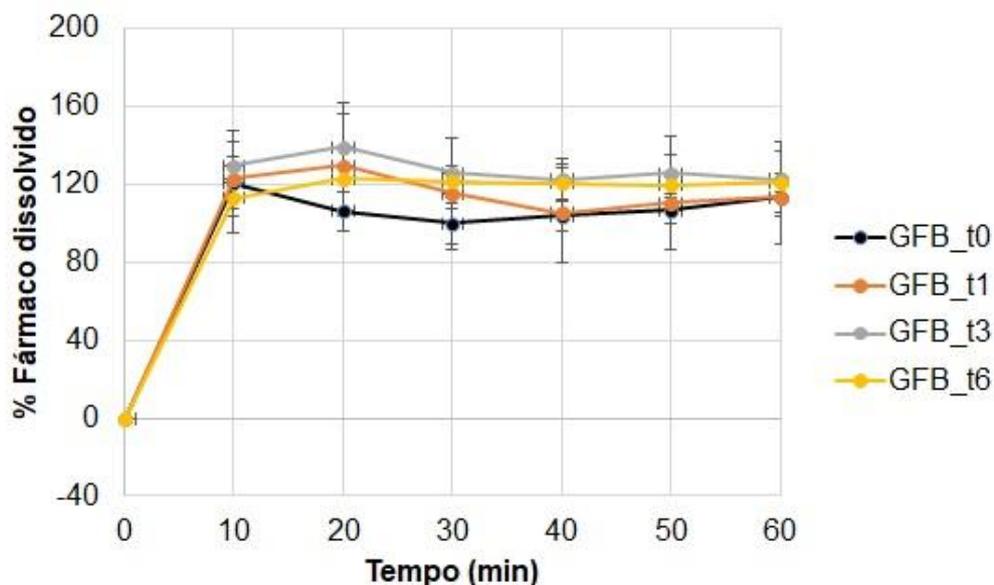


Tabela 2: Eficiência de dissolução (ED%) das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente.

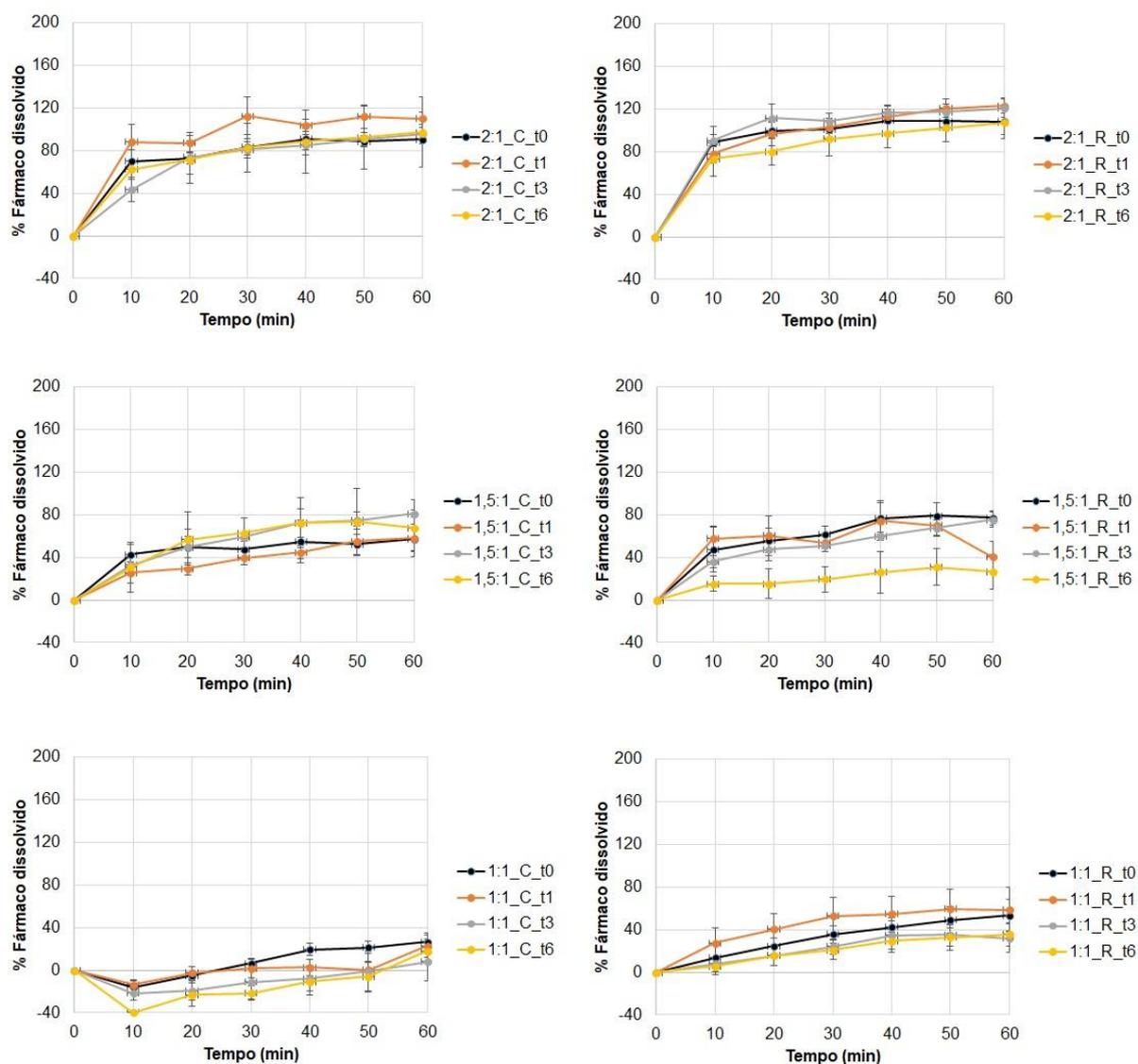
<b>Amostra</b>	<b>ED%</b>
GFB_t0	97,5 ± 7,7
GFB_t1	97,6 ± 25,5
GFB_t3	118,8 ± 20,9
GFB_t6	109,6 ± 4,6

Por meio da análise estatística ANOVA, observou-se que o fator tempo de armazenamento ao qual as amostras de GFB ficaram armazenadas influenciou nos resultados de dissolução do fármaco puro, onde nota-se que a ED% aumentou em maiores tempos que ficaram armazenadas.

Nota-se que o fármaco é dissolvido praticamente por completo já nos primeiros 10 min de teste, esses resultados, comparando a amostra inicial GFB\_t0, não conferem com os resultados obtidos nos trabalhos percussores de Fanton (2015) e Moreira (2017), visto que a % de fármaco puro dissolvido em ambos os trabalhos ficou numa faixa entre 15 a 35% e que a ED% da GFB avaliada por Moreira (2017) apresentou resultado de 25,6%, confirmado a hipótese de diferença entre as amostras de fármaco analisadas.

Os perfis de dissolução das DS obtidas sob as diferentes concentrações “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento mantidas em temperatura ambiente estão representados na Figura 11.

Figura 11: Perfil de dissolução das DS armazenadas em temperatura ambiente.



Nota-se que as amostras que obtiveram perfil de dissolução mais próximo ao da GFB isolada foram as DS\_2:1 nas quais nota-se que aquelas submetidas ao congelamento R demonstraram melhor esse resultado o que confere com o estudo de Moreira (2017) ao relacionar o tipo de congelamento. No entanto observa-se que as demais concentrações permaneceram com % de fármaco dissolvido abaixo da GFB pura, a dissolução aumentou gradativamente quanto maior a concentração do fármaco na formulação, ou seja, a dissolução em 2:1 foi maior que 1,5:1 que por sua vez foi maior que 1:1 independente do tipo de congelamento e tempo de armazenamento, e que nenhuma delas ultrapassou a GFB pura. Resultados esses, que diferem dos apresentados por Fanton (2015) e Moreira (2017), nos quais praticamente todas as DS estudadas dissolveram por completo em 10 min de teste

resultando em % de fármaco dissolvido maior que da GFB pura demonstrando melhora na dissolução do fármaco.

Ainda, é possível visualizar que nem todas as formulações atingiram a liberação completa do fármaco em condições *sink*, visto que em algumas delas houve diminuição do valor de dissolução do fármaco quando comparado ao valor da primeira coleta não sendo capaz de manter a concentração do fármaco inalterada até o final do teste (60 min). As condições *sink* são atingidas quando a concentração do fármaco é mantida pelo menos três a cinco vezes abaixo da solubilidade de equilíbrio, durante o teste de dissolução (FDA, 1997).

A eficiência de dissolução (ED%) das formulações de DS nas diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento mantidas em temperatura ambiente, calculada por meio da Equação 1 (item 4.6.4), são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Eficiência de dissolução (ED%) das DS armazenadas em temperatura ambiente.

<b>Amostra</b>	<b>ED%</b>	<b>Amostra</b>	<b>ED%</b>
2:1_C_t0	75,2 ± 4,8	2:1_R_t0	93,6 ± 7,6
2:1_C_t1	94,3 ± 4,3	2:1_R_t1	95,5 ± 6,2
2:1_C_t3	70,3 ± 5,4	2:1_R_t3	100,8 ± 6,7
2:1_C_t6	74,3 ± 22,7	2:1_R_t6	104,1 ± 8,1
1,5:1_C_t0	45,9 ± 5,6	1,5:1_R_t0	70,3 ± 24,7
1,5:1_C_t1	41,3 ± 8,7	1,5:1_R_t1	63,7 ± 10,6
1,5:1_C_t3	63,5 ± 12,1	1,5:1_R_t3	49,9 ± 2,7
1,5:1_C_t6	60,4 ± 11,7	1,5:1_R_t6	28,0 ± 22,0
1:1_C_t0	7,7 ± 3,2	1:1_R_t0	36,1 ± 15,1
1:1_C_t1	16,2 ± 12,0	1:1_R_t1	64,6 ± 37,1
1:1_C_t3	4,7 ± 23,6	1:1_R_t3	22,5 ± 9,0
1:1_C_t6	-10,3 ± 3,9	1:1_R_t6	21,1 ± 9,1

Considerando os resultados do trabalho precursor de Moreira (2017), o qual apresentou valores de ED% numa faixa entre 90 a 97%, verifica-se que com os resultados de ED% obtidos neste estudo, o fármaco quando presente em maior concentração dentro da formulação consegue obter um maior valor de dissolução,

porém não maior que para a GFB pura, sugerindo que as DS serviriam mais como moduladores num sistema de liberação do que para aumentar a dissolução.

Com relação ao efeito sobre o tipo de congelamento empregado no preparo das DS, a análise estatística ANOVA, demonstrou que todas as proporções apresentaram diferenças significativas, evidenciando que esse parâmetro afetou os resultados de dissolução do fármaco presente na formulação, sendo o congelamento R mais eficiente ao que se nota naquelas amostras com maior concentração de fármaco.

Avaliando o tempo de armazenamento, por meio da ANOVA, observou-se que, com exceção das amostras 2:1\_C e 1:1\_R, as demais formulações apresentaram diferença estatisticamente significativa nos resultados obtidos, o que pode ser atribuído à heterogeneidade das amostras.

Nesse contexto, possivelmente, as concentrações teóricas de fármaco presentes em cada proporção (11, 14 e 17,5 mg) contribuíram para tais resultados divergentes aos trabalhos precursores tanto em Fanton (2015) quanto em Moreira (2017) que utilizaram 50 mg de GFB (teor teórico). Sendo assim, é possível que na análise deste estudo, as concentrações teóricas de fármaco utilizadas nas amostras tenham favorecido a obtenção de resultados inconclusivos que pudessem estar em conformidade com os trabalhos anteriores, além da hipótese válida de heterogeneidade das amostras.

#### 5.1.5 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A GFB é um ácido carboxílico, contendo como grupos funcionais reativos a porção carbonila, grupo éter e algumas posições nos anéis aromáticos (SILVA, 2021). Considerando a Figura 12 e a Tabela 4 é possível verificar os espectros com as principais bandas da GFB no número de onda correspondente aos grupos orgânicos (linhas pontilhadas), nos diferentes tempos de armazenamento t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub>, t<sub>3</sub> e t<sub>6</sub> mantidas em temperatura ambiente.

Figura 12: Espectros de FTIR das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente.

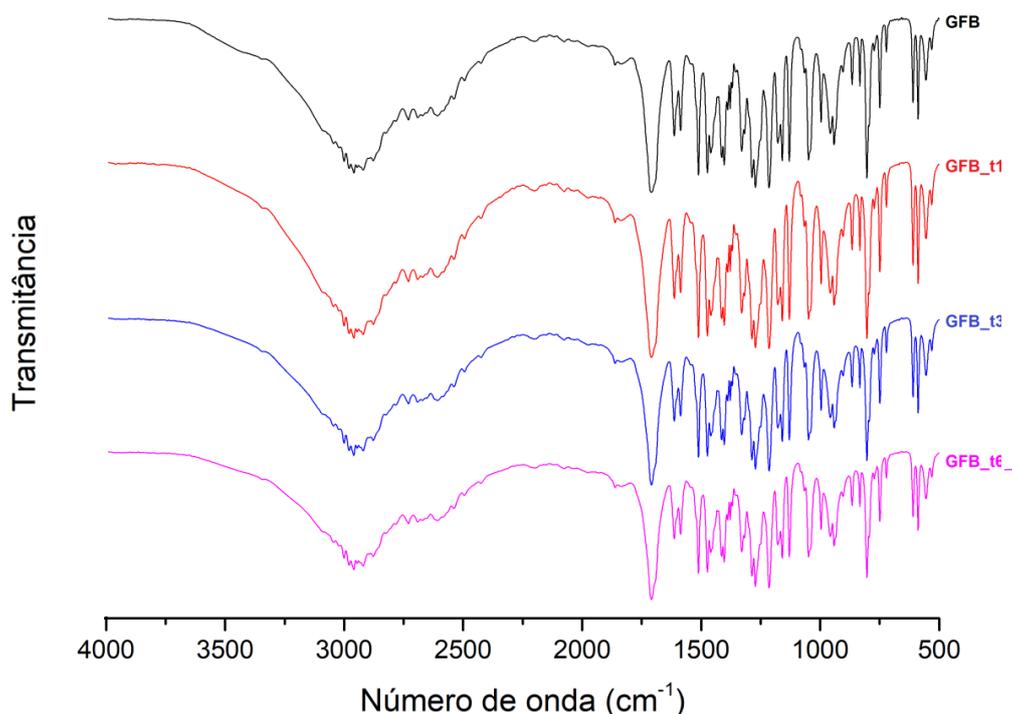


Tabela 4: Principais bandas apresentadas no espectro de FTIR da GFB e grupos funcionais correspondentes.

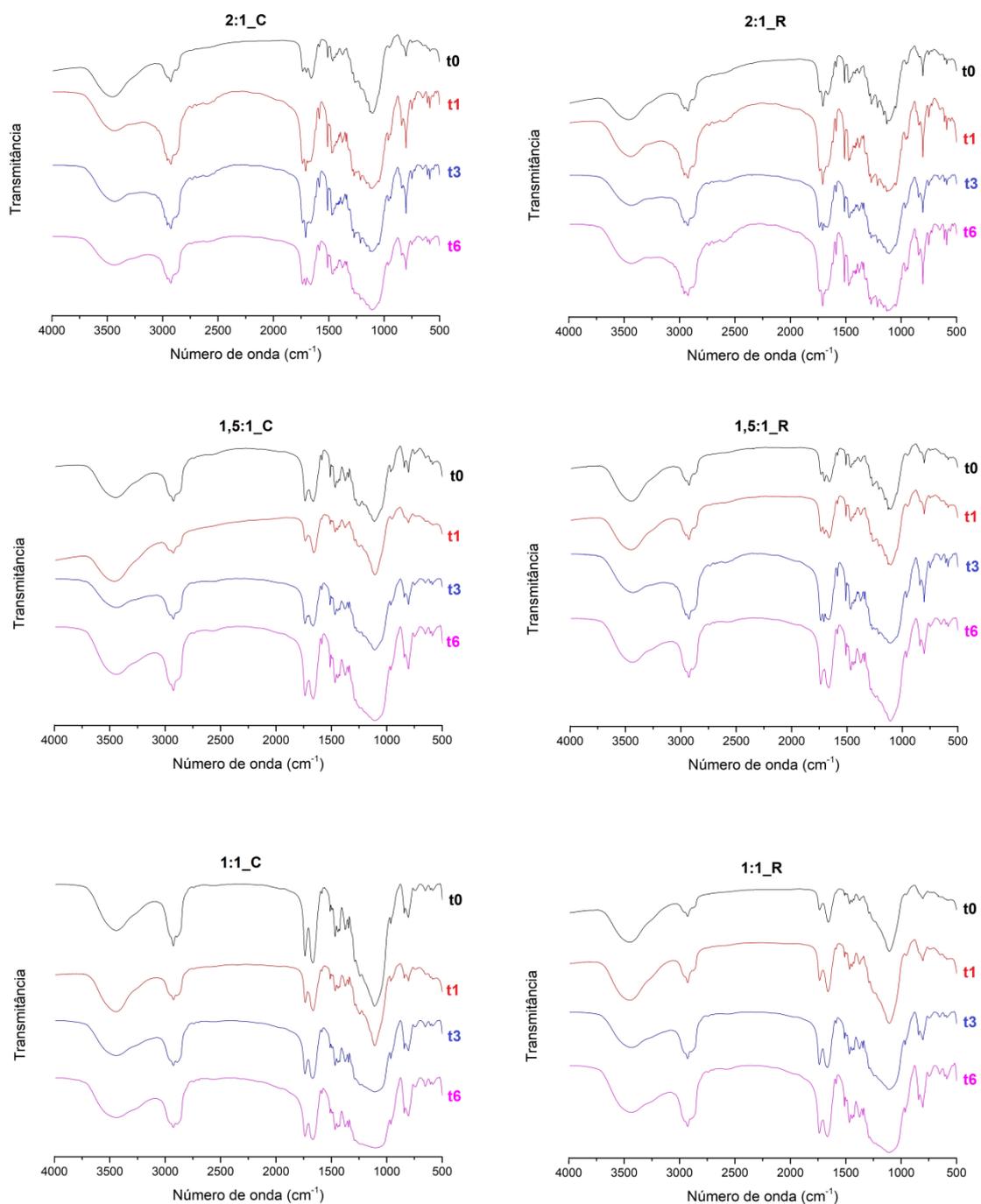
Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Ligações e Grupos funcionais
3420	Estiramento de ligações O-H de ácido carboxílico;
<b>2960</b>	Estiramento de ligações C-H em cadeias aromáticas;
<b>1710</b>	Estiramento de ligações C=O com H;
<b>1511</b>	Vibração do anel aromático;
1403	Flexão de ligações O-H no plano;
1215	Estiramento de ligações C-O;
1049	Ligações C-O-C de éteres;
941	Flexão de ligações O-H fora do plano;
<b>804</b>	Flexão C-H fora do plano do anel.

Os espectros de FTIR da GFB pura para os diferentes tempos de armazenamento não apresentaram diferenças nas principais bandas evidenciadas características do fármaco original.

Observa-se uma larga e discreta banda entre 4000 e 3400  $\text{cm}^{-1}$  correspondente a ligações de O-H de ácido carboxílico. Observa-se uma discreta banda acima de 3000  $\text{cm}^{-1}$  indicativa de ligação C-H de composto aromático e um conjunto de bandas na região de 3000  $\text{cm}^{-1}$ , característica de ligações carbono-hidrogênio (C-H) de cadeia alifática (entre 3000  $\text{cm}^{-1}$  e 2750  $\text{cm}^{-1}$ ). A banda 1710  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída ao estiramento da ligação C=O de ácidos carboxílicos, em virtude das fortes pontes de hidrogênio intermoleculares (STUART, 2004). Entre 1550 e 1430  $\text{cm}^{-1}$  são observadas bandas que demonstram a vibração do anel aromático. A banda em 1215  $\text{cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento de ligações C-O. A banda em 941  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída a flexão de ligações O-H fora do plano, enquanto a banda bem marcada em 804  $\text{cm}^{-1}$  flexão C-H fora do plano do anel. Características que descrevem e correspondem à fórmula estrutural do fármaco estando de acordo com as relatadas em literatura (AIGNER *et al.*, 2012; FANTON, 2015).

Para melhor avaliar se houve algum efeito durante o período de armazenamento em temperatura ambiente sobre a diferença de proporção “fármaco:polímero” e tipo de congelamento os espectros de FTIR das formulações de DS são apresentados na Figura 13.

Figura 13: Espectros de FTIR das DS armazenadas em temperatura ambiente.



Nos espectros obtidos por FTIR, é possível visualizar a banda próxima a  $3000\text{ cm}^{-1}$  característica do estiramento de ligações C-H tanto em cadeias aromáticas quanto alifáticas coerente com a estrutura do fármaco. As amostras 2:1 para ambos os tipos de congelamento apresentaram banda em torno de  $2958\text{ cm}^{-1}$  indiferente do tempo de armazenamento, exceto a amostra 2:1\_C\_t0. Para as DS\_1,5:1 somente a de congelamento R em t3 apresentou banda de  $2956\text{ cm}^{-1}$  e para as DS\_1:1

nenhuma formulação apresentou banda nessa região em virtude do baixo teor de fármaco e por essas bandas não serem tão intensas, conforme apêndice A.4.

A região de  $1710\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da carbonila C=O, do grupo carboxílico, merece atenção, pois os números de onda nessa faixa sugerem que a GFB pode estar presente na forma de dímero devido à forte ligação de hidrogênio (ROSE, 2018; SILVERSTEIN, 2005). É sabido que a banda relativa ao grupo COOH de ácidos carboxílicos quando livre se apresenta deslocada para número de ondas maiores que  $1700\text{ cm}^{-1}$  (STUART, 2004). Todas as amostras 2:1 apresentaram essa banda numa faixa entre  $1702$  e  $1710\text{ cm}^{-1}$  independente do tipo de congelamento ou do tempo de armazenamento, já para as DS\_1,5:1 somente as amostras de congelamento R em t0, t1 e t3 apresentaram a banda próximo a faixa citada, as demais formulações em 1:5,1 e todas de 1:1 não mostraram essa banda característica da GFB, como mostra no apêndice A.4, isso significa que o desaparecimento de algumas delas ocorre devido ao encobrimento de bandas mais intensas dos componentes.

O aparecimento de bandas na região de  $1511\text{ cm}^{-1}$  característico de vibrações no anel aromático e na região de  $804\text{ cm}^{-1}$  correspondente a flexão C-H fora do plano do anel são evidentes em todas as formulações 2:1, 1,5:1 e 1:1 para ambos os tipos de congelamento e todos os tempos de armazenamento.

Considerando os espectros para o intervalo de  $1750\text{ cm}^{-1}$  a  $500\text{ cm}^{-1}$  é possível visualizar que algumas amostras apresentam banda intensa em  $1710\text{ cm}^{-1}$  e uma banda intensa, que inicia em  $1300\text{ cm}^{-1}$  em todas as formulações, sobrepondo às bandas características da GFB nessa faixa. Essa banda é indicativa de ligações assimétricas Si-O, que está presente no Aerosil®. O aparecimento da banda em  $1300\text{ cm}^{-1}$ , possivelmente está relacionado ao fato do Aerosil® possuir densidade mais baixa que os outros componentes e mesmo após homogeneização das DS pode ter ocorrido separação dos componentes devido à diferença de densidade.

Fanton (2015) realizou um estudo de compatibilidade entre o fármaco GFB e excipientes, evidenciando que não houve incompatibilidade entre os componentes da DS com a GFB, enquanto Moreira (2017), na sequência, evidenciou que as formulações analisadas não apresentaram diferenças significativas nos espectros com a variação de congelamento e quantidade de formulação preparada para as amostras de proporção “fármaco:polímero” 2:1 e 1:1.

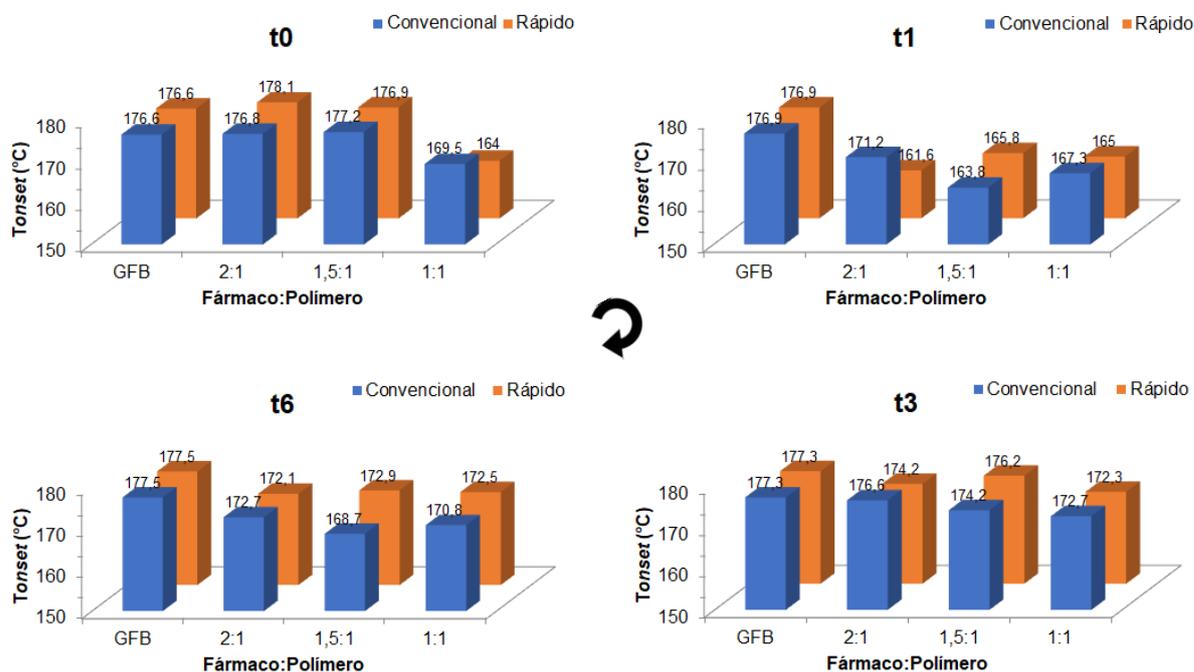
A ausência do aparecimento de novas bandas sugere a ausência de interações químicas e preservação da formulação, a GFB ausente sugere dificuldade de leitura por baixa proporção de ativo, sugere que pode ter sido transformada ou ainda sugere possível heterogeneidade da amostra evidenciando que houve apenas uma mistura física entre os materiais, os resultados obtidos corroboram com o que foi verificado anteriormente por Fanton (2015) e Moreira (2017).

#### 5.1.6 Análise termogravimétrica (TG/TDG)

A decomposição térmica da GFB em atmosfera dinâmica de nitrogênio apresentou um único evento, sendo a  $T_{onset}$  em 176,6 °C, a qual indica a temperatura em que ocorre o início da perda de massa do fármaco. A DTG indica  $T_{pico}$  ocorrendo em 206,2 °C, temperatura na qual toda massa do fármaco (100%) foi decomposta. Os valores de  $T_{onset}$  e  $T_{pico}$  obtidos nas curvas da GFB estão de acordo com valores próximos apresentados em literatura,  $T_{onset}$  em 142,3 °C e  $T_{pico}$  em 180 °C (AIGNER et al., 2005; FANTON, 2015).

A partir dos resultados obtidos das curvas de TG/DTG, que estão apresentados no apêndice A.6, são demonstrados na Figura 14 os dados analisados para  $T_{onset}$  (°C) da GFB pura e das formulações de DS armazenadas em temperatura ambiente em função das diferentes proporções “fármaco:polímero”, dos tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

Figura 14: Dados de Tonset (°C) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.



Analisando a  $T_{onset}$  das amostras de GFB pura verifica-se que os valores de temperatura ficaram semelhantes para todos os tempos, no entanto os tempos t1, t3 e t6 apresentaram início de perda de massa com temperatura maior que a GFB pura em seu estado inicial t0, demonstrando um pequeno aumento na estabilidade do fármaco ao longo do tempo.

A temperatura de início da perda de massa do fármaco  $T_{onset}$  das amostras das DS também se demonstraram semelhantes com algumas pequenas oscilações em determinadas amostras como as de proporção 1:1 em t0 e t1 e 2:1\_R e 1,5:1 em t1.

Em relação aos tipos de congelamento os resultados não demonstram perfil tendencioso que possibilite dizer que esse fator influenciou as amostras, visto que entre as proporções “fármaco:polímero” e tempo de armazenamento, os resultados de  $T_{onset}$  entre congelamento C e R se alternam.

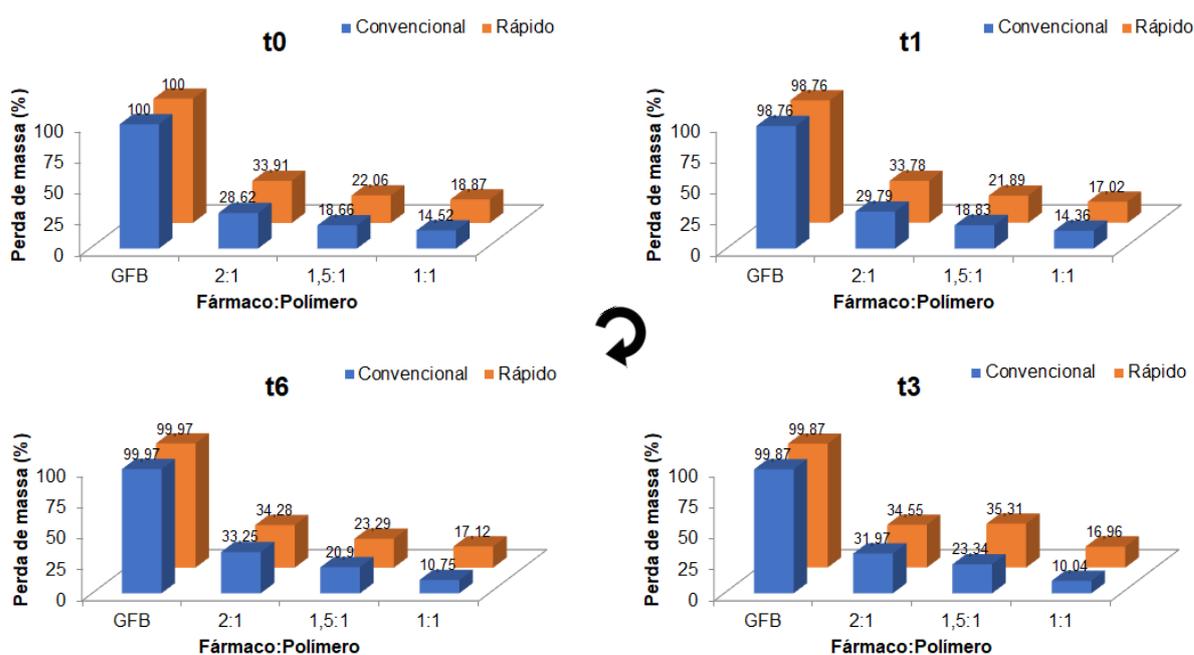
Para a avaliação sobre o tempo de armazenamento nota-se que as DS em t1 foram as que apresentaram uma menor estabilidade, visto que a temperatura  $T_{onset}$  para que começasse ocorrer a perda de massa, dessas amostras, foi a menor obtida, nesse sentido não se nota tendência sobre o efeito do tempo de

armazenamento das amostras, no entanto houve um declínio dos valores de  $T_{onset}$  em t1 enquanto em t0, t3 e t6 permaneceram mais estáveis.

A  $T_{pico}$ , temperatura na qual praticamente toda massa do fármaco foi decomposta permaneceu numa faixa entre 192 e 212 °C entre todas as amostras. As amostras de GFB pura para os tempos t1, t3 e t6 tiveram  $T_{pico}$  entre 210 e 211 °C, sendo essas maiores que o fármaco puro em t0 a 206 °C. As formulações de DS que mais apresentaram oscilação em  $T_{pico}$  foram as mesmas afetadas pelo tipo de congelamento, ou seja, ao que se nota as amostras em t1 foram as mais influenciadas. Os resultados obtidos para  $T_{onset}$  e  $T_{pico}$ , apresentados no apêndice A.7, sugerem instabilidade termodinâmica devido à recristalização (ZAFRANIEC, 2021) por possível reacomodação da formulação durante esse primeiro mês de armazenamento.

Para os resultados das curvas de TG/DTG, apresentadas no apêndice A.6, são demonstrados na Figura 15 os dados analisados para a Perda de massa (%) da GFB pura e das formulações de DS armazenadas em temperatura ambiente em função das diferentes proporções “fármaco:polímero”, dos tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

Figura 15: Dados de Perda de massa (%) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.



A GFB isolada pura inicialmente em  $t_0$  teve 100% de perda de massa, as demais amostras do fármaco puro apresentaram valores próximos em todos os tempos de armazenamento. Entre todas as amostras de DS nota-se uma tendência em relação à proporção “fármaco:polímero”, onde a perda de massa é menor quanto menor a proporção do ativo na formulação, com exceção da amostra 1,5:1\_R em  $t_3$  a qual resultou em 35,31% de perda de massa, podendo ser atribuída a possibilidade de heterogeneidade da porção de amostra analisada. A maior perda de massa nessas amostras pode ser explicada a partir da concentração de GFB, uma vez que as amostras com maior concentração de fármaco tendem a perder mais massa conforme ocorre o aumento de temperatura, estando a perda de massa coerente com os percentuais teóricos de GFB previstos para essas DS.

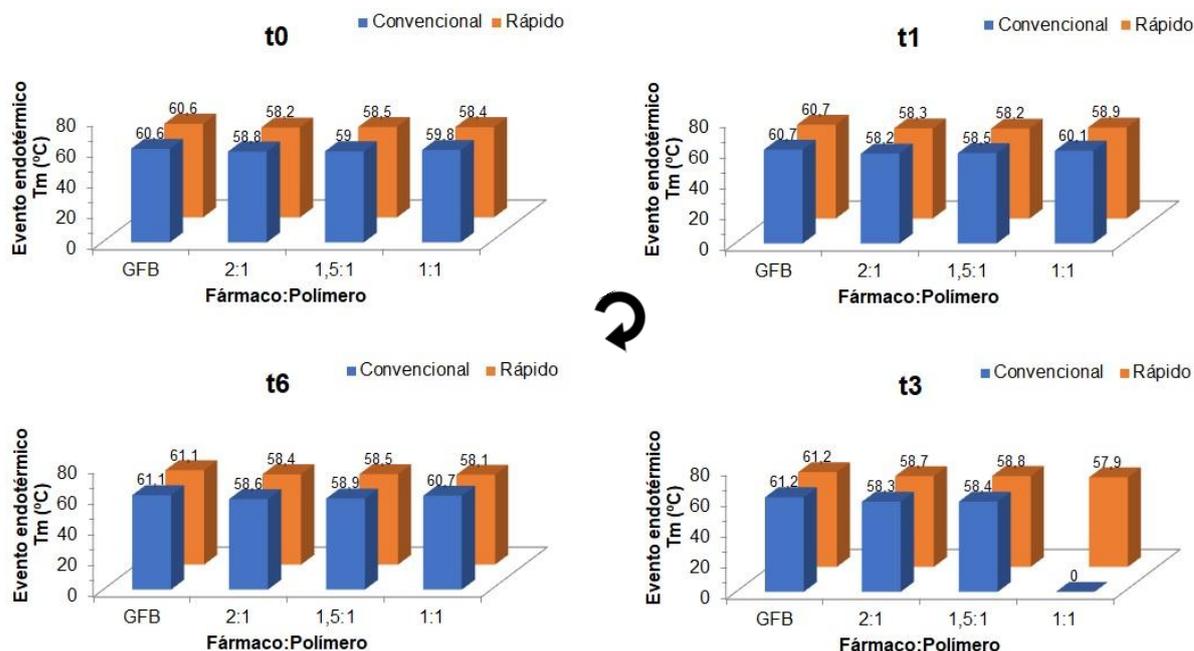
Ao analisar os tipos de congelamento, nota-se que o congelamento R, para as amostras de DS, apresenta uma perda de massa sutilmente mais elevada do que o congelamento C independentemente do tempo de armazenamento, todas as amostras apresentam o mesmo perfil demonstrando que esse fator não afetou a % de perda de massa.

Avaliando os tempos de armazenamento, nota-se que a perda de massa das DS é proporcional em razão a cada proporção e tipo de congelamento comparando todos os tempos, o que sugere não haver influência do tempo de armazenamento sobre as amostras analisadas.

#### 5.1.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC estão dispostas no apêndice A.10, e por meio da análise dos dados de DSC relacionados na Figura 16 apresentam-se os eventos endotérmicos ( $T_m$ ) ocorridos nas amostras de GFB pura e nas DS armazenadas em temperatura ambiente nas diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

Figura 16: Dados dos Eventos endotérmicos  $T_m$  (°C) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.



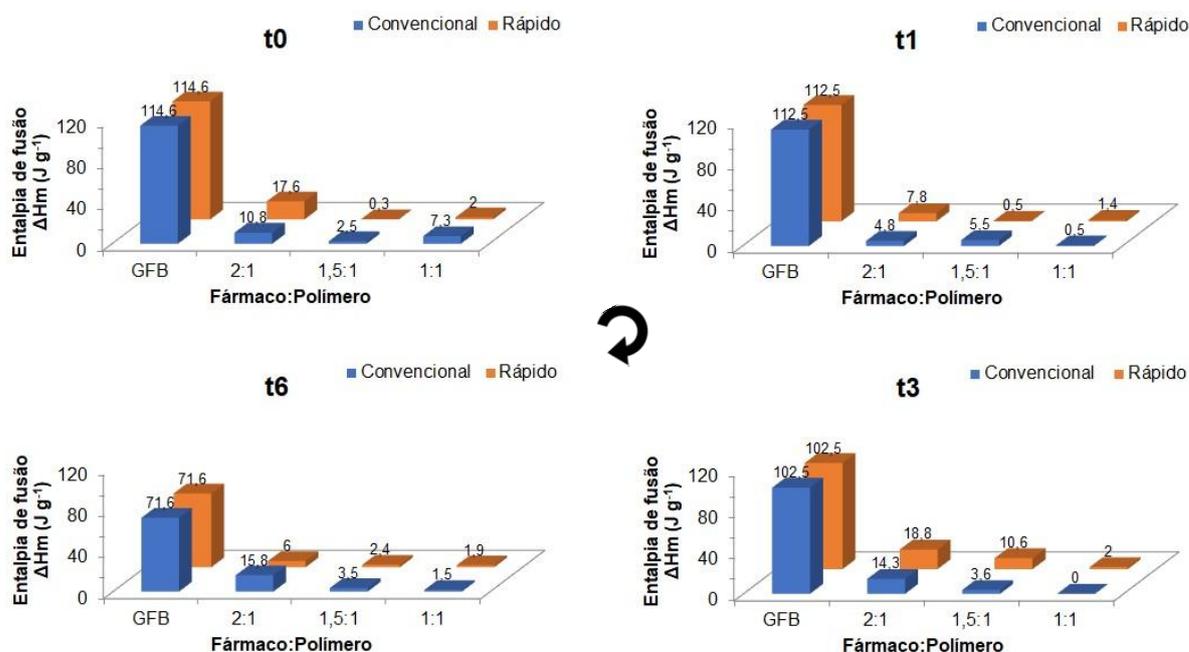
Observa-se que todas as amostras apresentaram eventos endotérmicos ( $T_m$ ) muito próximos à GFB pura, em 60,6 °C, numa faixa de temperatura de 58,2 a 61,2 °C característico da fusão do fármaco cristalino (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019), exceto a amostra 1:1\_C\_t3 que não registrou nenhum evento nessa faixa de temperatura, sugerindo que o fármaco está na forma amorfa ou que a porção dessa amostra analisada não continha fármaco presente, por possível heterogeneidade. Resultado que difere do estudo precursor no qual Moreira (2017) não observou eventos endotérmicos em amostras correspondentes na proporção 1:1 no tempo inicial, porém para as DS de proporção 2:1 tanto no congelamento C quanto no congelamento R observou discreto evento, podendo estar relacionado à GFB parcialmente em sua forma cristalina, uma vez que nesta formulação a concentração de fármaco é o dobro da proporção 1:1.

Nesse contexto, considerando a proximidade dos valores de  $T_m$ , os dados não demonstram diferenças que possam ser atribuídas à proporção “fármaco:polímero”, ao tipo de congelamento e ao tempo de armazenamento sobre a temperatura de fusão do fármaco nas amostras.

Na Figura 17 são demonstrados os dados de entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ) das amostras mantidas em temperatura ambiente, relacionados a partir das curvas de

DSC disponíveis no apêndice A.10, avaliando, os parâmetros de proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento e tempo de armazenamento.

Figura 17: Dados de Entalpia de fusão ( $J g^{-1}$ ) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em temperatura ambiente.



Verifica-se que a GFB apresentou uma entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ) de  $114.6 J g^{-1}$ , valor próximo ao correspondente descrito na literatura por Villar (2012) e Fanton (2015) de  $115 J g^{-1}$ , exceto em t6 onde a entalpia de fusão foi  $71,6 J g^{-1}$ , a menor dentre todos os tempos de armazenamento podendo ter sido afetado por esse parâmetro avaliado.

Comparando o comportamento das DS em relação aos tipos de congelamento, nota-se que somente em t3 a entalpia de fusão foi maior no congelamento R do que no congelamento C para todas as proporções, enquanto que para os demais tempos t0, t1 e t6 a entalpia variou sobre um tipo de congelamento e outro entre as proporções, demonstrando que o parâmetro de congelamento promoveu influência, também, sobre o tempo de armazenamento.

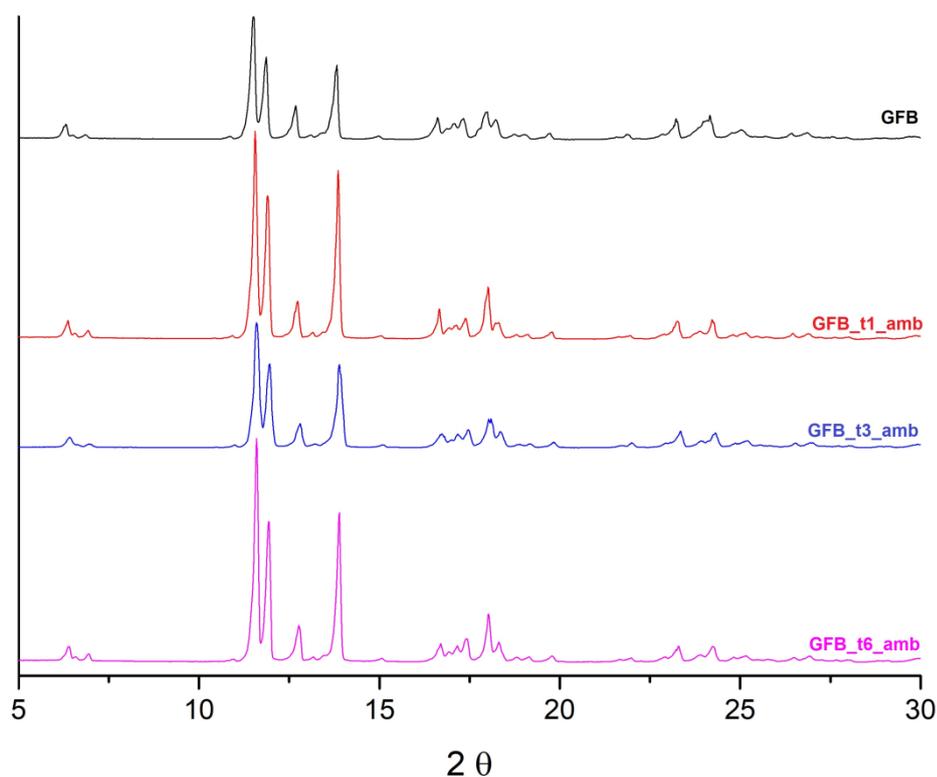
Dentre as amostras de DS, avaliando os tempos de armazenamento, as de proporção 2:1 apresentam maior entalpia de fusão, em todos os tempos, comparada às demais proporções independentemente do tipo de congelamento o que possivelmente está relacionado com a concentração de fármaco que é mais elevada

nestas formulações. Por sua vez, as amostras de proporção 1,5:1 apresentam entalpia de fusão maior que as formulações 1:1, exceto em t0 para os dois tipos de congelamento e em t1 para as DS\_1:1\_R.

#### 5.1.8 Difratomia de raios-X (DRX)

Os difratogramas de DRX obtidos para as amostras de GFB pura em t0, t1, t3 e t6 mantidas em temperatura ambiente estão agrupados na Figura 18.

Figura 18: Difrátograma de DRX das amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente.

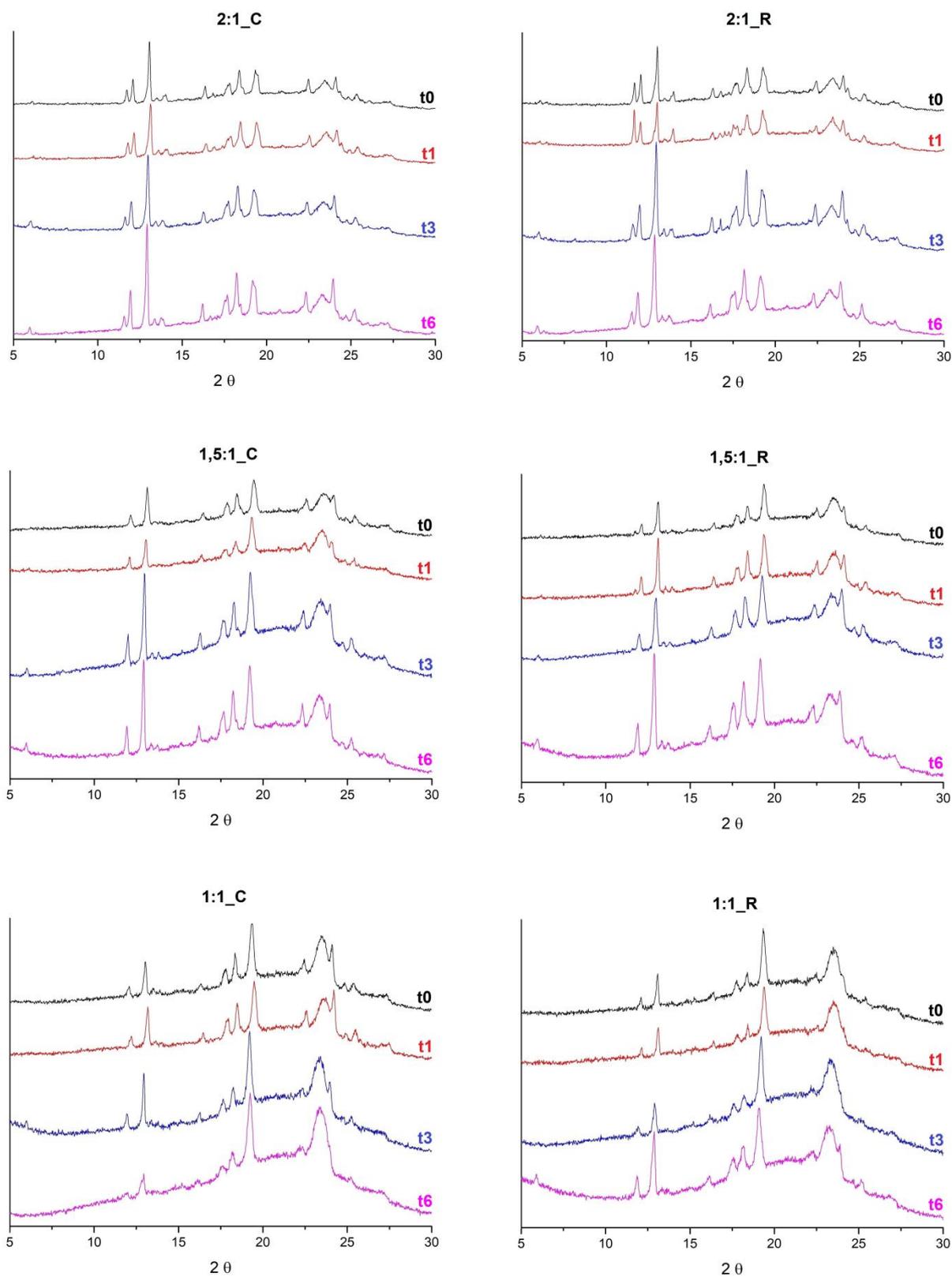


Observa-se que as amostras de GFB pura armazenadas ao longo dos 6 meses apresentaram as mesmas características aparecendo na forma cristalina. Os difratogramas demonstraram elevado grau de cristalinidade, o que é caracterizado nas análises de DRX pela presença de picos longos e afilados, destacando-se aqueles com  $2\theta$  igual a  $11,49^\circ$ ,  $11,87^\circ$ ,  $12,68^\circ$ ,  $13,82^\circ$ ,  $16,61^\circ$ ,  $17,33^\circ$ ,  $17,99^\circ$ ,  $21,89^\circ$ ,  $23,22^\circ$  e  $24,16^\circ$ . Esses picos, também foram identificados por Sami e colaboradores (2010) em estudos com GFB e estão de acordo com os registrados

por Fanton (2015). O que demonstra que as amostras não sofreram alteração sob os diferentes tempos de armazenamento.

Os difratogramas de DRX das formulações de DS para as diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento mantidas em temperatura ambiente estão agrupados na Figura 19.

Figura 19: Difratoformas de DRX das DS armazenadas em temperatura ambiente.



Os difratogramas das DS apresentaram o surgimento de um pico em aproximadamente  $2\theta$  de  $19^\circ$ , o qual é identificado na literatura e atribuído ao Lutrol®

F68, que apresenta característica cristalina, porém não evidenciado nas curvas de DSC (CAVALLARI; FINI; CESCHEL, 2013; SONG; YOON; KIM, 2016).

Os resultados obtidos para as DS chamam a atenção pela mudança no padrão dos difratogramas, onde os picos de maior intensidade aparecem entre  $2\theta$  de 12 e  $24^\circ$ , sugerindo forma cristalina diversa do fármaco puro, visto que este tem picos característicos mais intensos entre  $2\theta$  de 11 e  $14^\circ$ . Contudo as formulações apresentaram redução de intensidade dos picos, relativamente ao fármaco puro, independentemente da proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento e tempo de armazenamento, o que indica que houve uma diminuição do grau de cristalinidade do fármaco nas amostras, já que a ausência de picos longos e afilados e a redução de sua intensidade, e presença dos chamados halos amorfos, são comuns a estruturas com baixa cristalinidade (MAULVI *et al.*, 2011). A redução de intensidade dos picos também pode ser atribuída à redução do tamanho de partícula (SAMI; PHILI; PATHAK, 2010), o que corrobora com os resultados da análise de solubilidade.

Observa-se um aumento do pico em  $2\theta$  de  $12,64^\circ$  do fármaco, porém nas DS\_1:1 aparece menos intenso se comparado as DS\_1,5:1 e DS\_2:1, podendo ter sido influenciado pela proporção “fármaco:polímero” que é menor. Nota-se o desaparecimento dos picos em  $2\theta$  de  $11,53^\circ$  e  $13,83^\circ$  em algumas amostras. Aspectos que estão de acordo com aqueles registrados por Moreira (2017) e que podem estar relacionados a uma reorganização estrutural do fármaco nas formulações, semelhante ao polimorfo I, apresentado na patente que trata de polimorfos de GFB (HUI *et al.*, 2009).

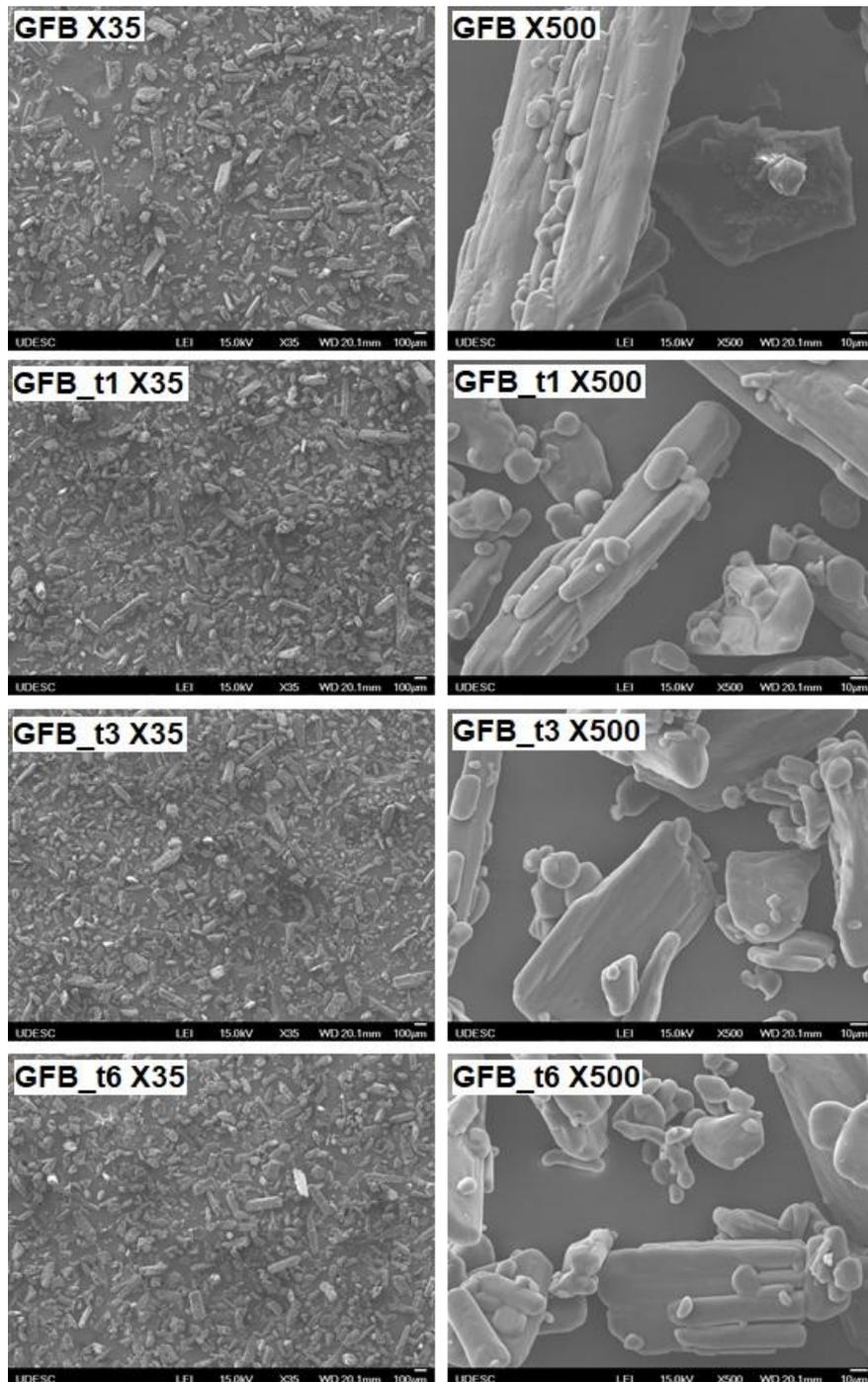
Nota-se que as características dos difratogramas, para os tipos de congelamento, em geral, demonstram ser semelhantes, porém com algumas alternâncias de intensidade para ambos os congelamentos nos picos em  $2\theta$  de  $12,68^\circ$ ,  $23,22^\circ$  e  $24,16^\circ$  e também pelo surgimento de picos próximos nas DS\_1,5:1 e DS\_1:1.

Ao parâmetro de tempo de armazenamento nota-se um maior halo amorfo nas amostras em t6, sugerindo degradação do fármaco que confere com a mesma sugestão para os resultados de FTIR e TG/DTG. Em t6 para a proporção 2:1 o halo é menos evidente supostamente pela concentração de fármaco na amostra.

### 5.1.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As micrografias de MEV obtidas para as amostras de GFB pura para os diferentes tempos de armazenamento  $t_0$ ,  $t_1$ ,  $t_3$  e  $t_6$  armazenadas em temperatura ambiente são apresentadas na Figura 20.

Figura 20: Micrografias obtidas para as amostras de GFB pura armazenadas em temperatura ambiente.

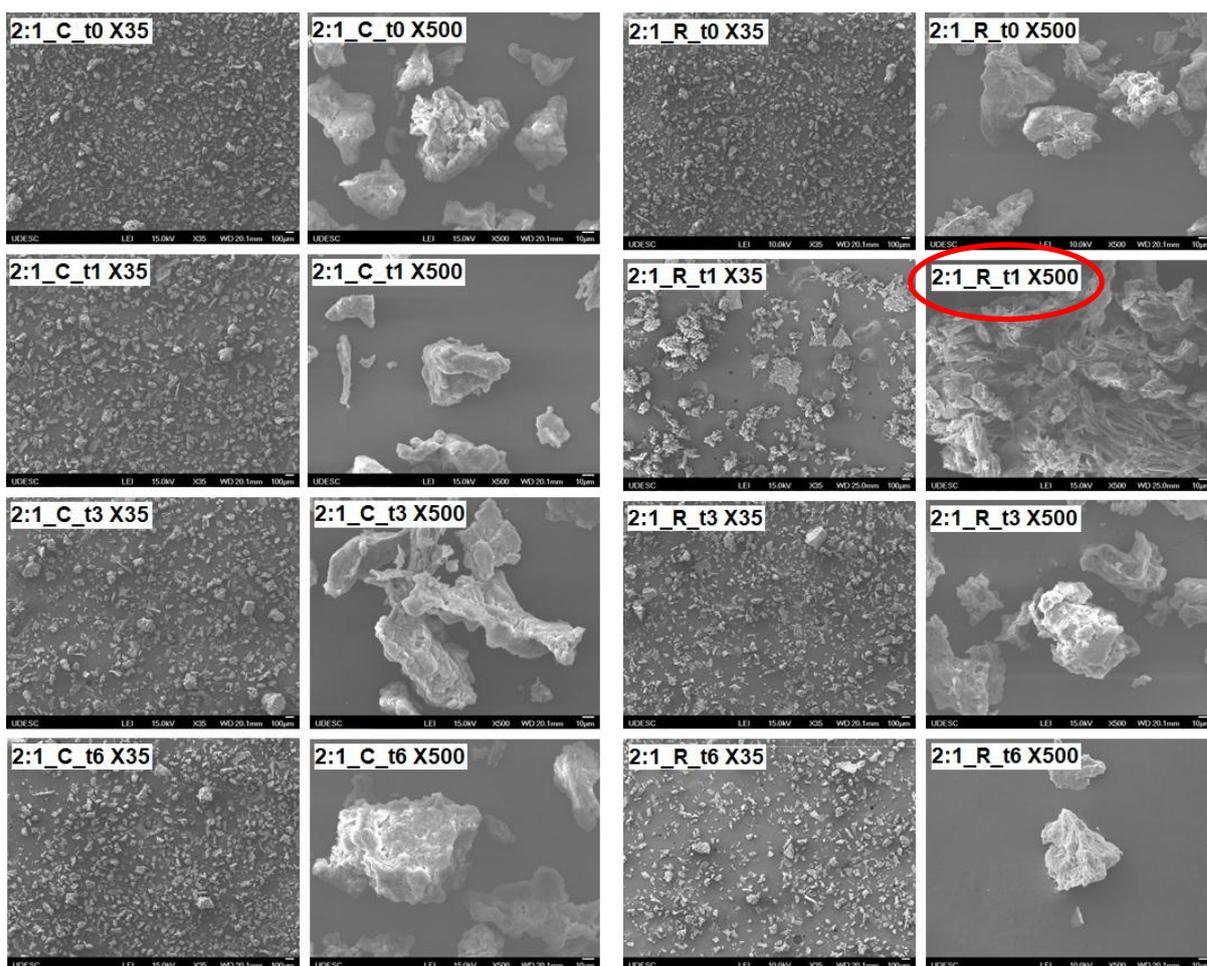


As micrografias obtidas permitem uma visão geral da morfologia e características da superfície da GFB. A avaliação microscópica do fármaco apresentou partículas de aspecto cristalino regulares, algumas com formato colunar, característica essa registrada em outras literaturas para GFB (AMBRUS *et al.*, 2012; MOREIRA, 2017).

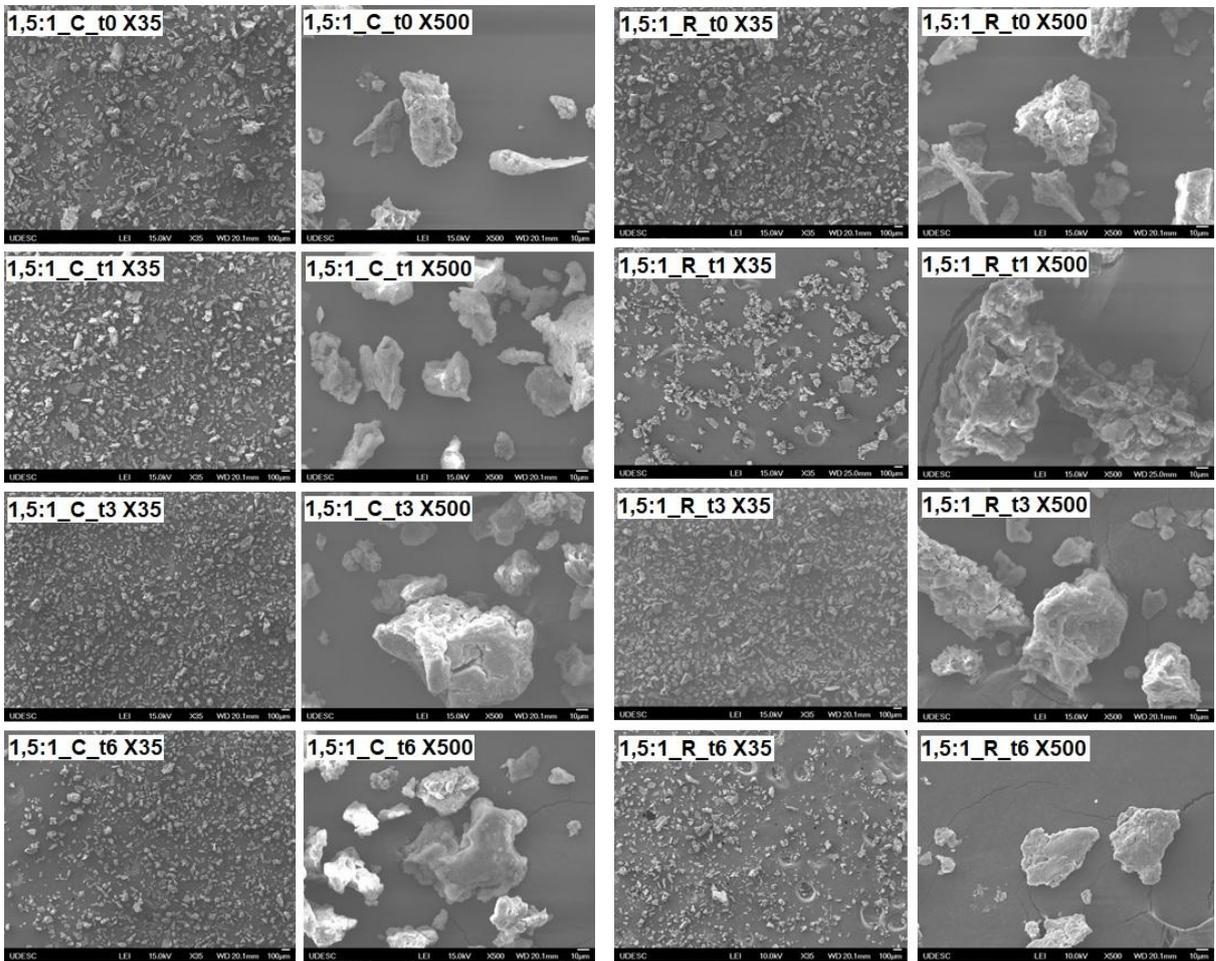
Na Figura 21, são apresentadas as micrografias das DS mantidas em temperatura ambiente para as proporções 2:1 (A), 1,5:1 (B) e 1:1 (C) respectivamente, nos diferentes tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

Figura 21: Micrografias obtidas para as DS armazenadas em temperatura ambiente - 2:1 (A), 1,5:1 (B) e 1:1 (C) respectivamente.

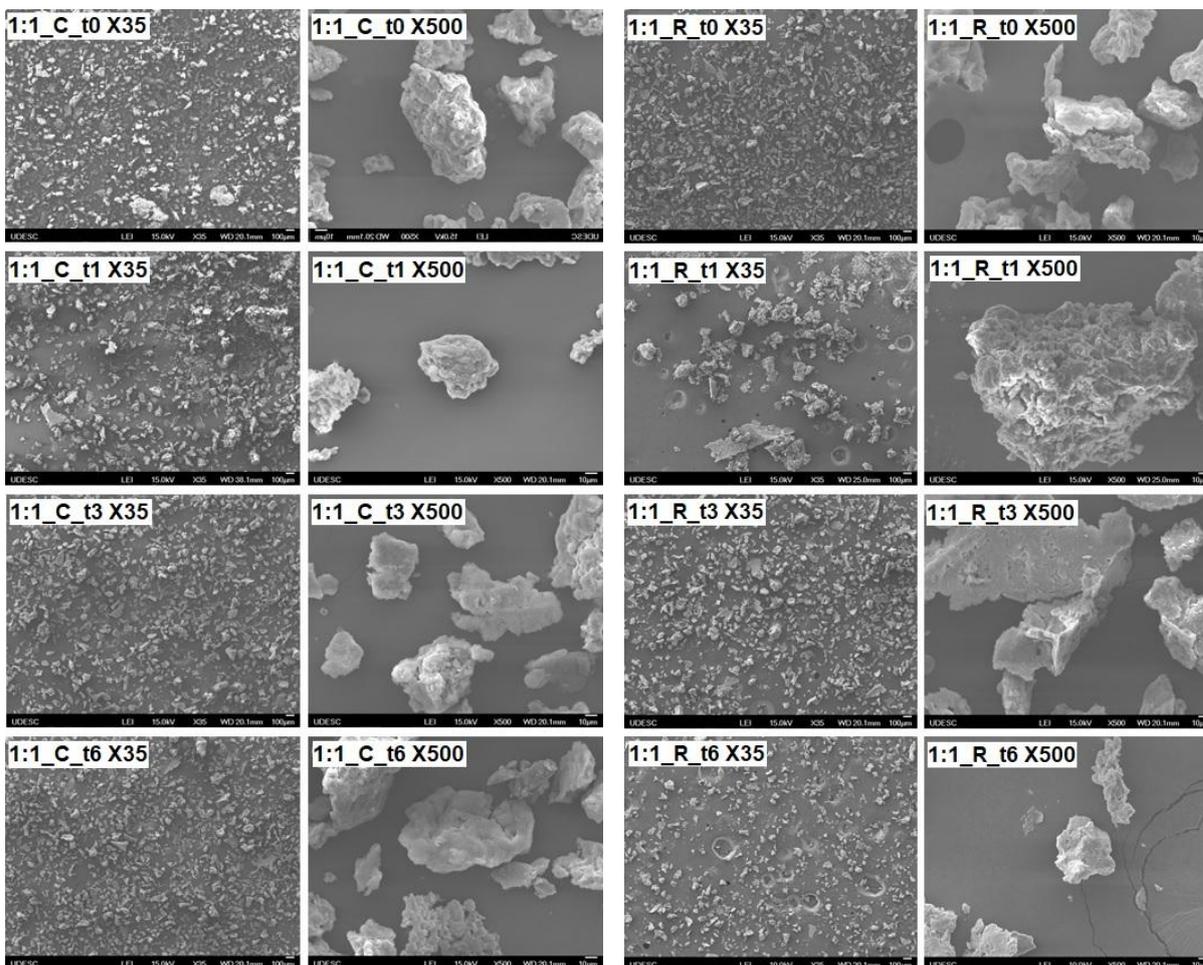
(A)



(B)



(C)



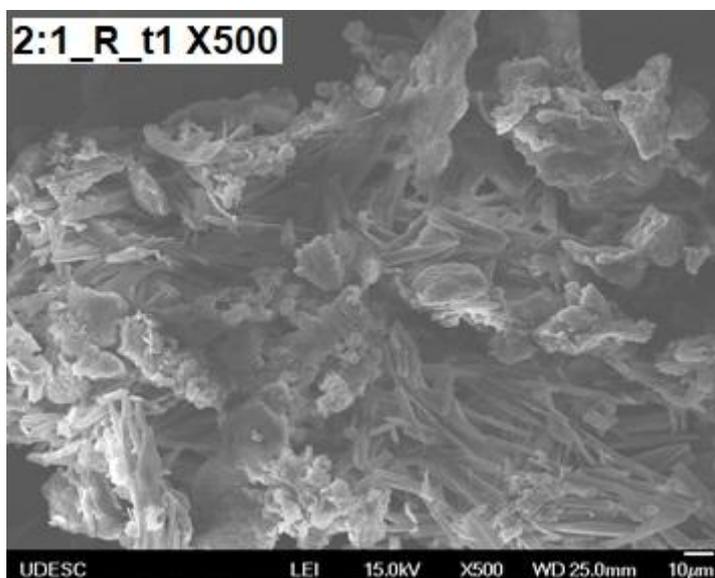
De modo geral, as DS armazenadas em temperatura ambiente apresentaram tamanhos de partículas variados com alguns aglomerados independentemente da concentração de fármaco, do tipo de congelamento e tempo de armazenamento.

Considerando os tipos de congelamento, as imagens sugerem diminuição do tamanho de partícula quando comparadas à GFB pura, além disso, as amostras apresentaram alguns aglomerados que são mais evidentes nas DS em t1, nas quais as de congelamento C aparentam ter uma distribuição mais homogênea. De acordo com a literatura, o processo de congelamento ao qual as amostras são submetidas pode alterar o tamanho dos cristais de gelo formado, menores em processos mais rápidos e maiores em processos mais lentos (MORAIS *et al.*, 2016).

Ao analisar as DS sobre o efeito do tempo de armazenamento, com exceção de t1 que apresentou maior formação de aglomerados, percebe-se que as demais formulações não sofreram influência sobre o tempo que ficaram armazenadas.

Todas as formulações sofreram modificação da morfologia com predomínio do perfil de baixa cristalinidade que confere com a apresentada em literatura (AMBRUS, 2012). Nas imagens com aumento de 500x, predominam superfícies com característica de baixa cristalinidade, rugosas, porosas e tipo escamas com algumas estruturas de cristais em formato de agulha, mais evidente na amostra 2:1\_R\_t1 destacada e apresentada com maior nitidez na Figura 22, o que indica presença de estrutura cristalina. Esse tipo de estrutura foi encontrada na literatura em formulações liofilizadas contendo GFB (AMBRUS, 2012; MOREIRA, 2017).

Figura 22: Micrografia da amostra 2:1\_R\_t1 no aumento de 500x.



A presença de estruturas cristalinas (indicadas pela seta vermelha) somente nesta amostra sem que o mesmo ocorra nas demais, mesmo as com mesma concentração de fármaco e que passaram pelos mesmos processos de congelamento e tempo de armazenamento pode indicar uma heterogeneidade da porção analisada.

#### 5.1.10 Síntese da discussão dos resultados em temperatura ambiente

Analisando-se, de uma maneira geral, os resultados obtidos por meio das análises realizadas para as amostras de GFB pura e para as formulações de DS com proporções 2:1, 1,5:1 e 1:1 obtidas por meio de congelamento C e R, mantidas em temperatura ambiente ao longo de 6 meses pode-se dizer que os parâmetros

avaliados exerceram influência de forma distinta sobre as amostras. Na análise visual além dos grumos, não houve outra característica visualmente marcante que pudesse diferenciar os fatores avaliados.

Para as análises feitas em Espectroscopia na região de UV (teor, solubilidade e dissolução) notou-se que as amostras nas proporções 2:1 e 1,5:1, no geral, foram menos afetadas de forma significativa quando submetidas aos diferentes fatores avaliados. Já as amostras 1:1 demonstraram importantes variações nos resultados, que podem sugerir concentração teórica insuficiente do fármaco na formulação, heterogeneidade da amostra, diferença no tipo de cristal formado ou, ainda, micronização do fármaco. No caso do fármaco puro, os resultados para esse conjunto de análises, apresentou valores discordantes dos trabalhos precursores de Fanton (2015) e Moreira (2017) e como principais fatores para essa discrepância sugere-se o tipo de formação cristalina ou mesmo a micronização.

O FTIR mostrou que a GFB pura manteve o conjunto de bandas ao longo do período de experimento sugerindo baixa decomposição. Quanto às amostras, a banda relativa ao grupo carbonila (C=O) em  $1710\text{ cm}^{-1}$ , característica marcante do fármaco, apareceu em todas as DS 2:1, somente nas DS 1,5:1 que foram submetidas ao congelamento R e não foi identificada nas DS 1:1. Nessas últimas amostras, a ausência do grupo carbonila pode ser atribuída ao baixo teor do fármaco presente ou mesmo a heterogeneidade nas amostras, indicadas nas análises anteriores. Ainda, o desaparecimento de algumas bandas e a ausência do aparecimento de novas significa encobrimento de bandas mais intensas dos componentes e ausência de interações.

Para a análise de TG/DTG, as amostras de GFB pura para os tempos  $t_1$ ,  $t_3$  e  $t_6$  apresentaram início de perda de massa maior que a GFB em  $t_0$ , demonstrando aumento na estabilidade do fármaco. Nas amostras de DS, o início da perda de massa, sobre a proporção “fármaco:polímero” oscilou principalmente nas amostras 1:1 em  $t_0$  e  $t_1$ . Em relação ao tempo de análise todas as proporções oscilaram com maior evidência em  $t_1$ . Esses resultados sugerem instabilidade termodinâmica devido à possível recristalização pela possibilidade de “reacomodação” da GFB durante esse primeiro mês de armazenamento. Desse conjunto de resultados, verificou-se que a maior proporção “fármaco:polímero” e o congelamento R foram fatores que favoreceram a estabilização da GFB.

Na análise de DSC os resultados obtidos não demonstraram diferenças que possam ser atribuídas à proporção “fármaco:polímero”, ao tipo de congelamento e ao tempo de armazenamento sobre a temperatura de fusão do fármaco nas amostras, demonstrando que não tem como afirmar influência desses parâmetros sobre as amostras e que resultados divergentes podem ter sido pela heterogeneidade das amostras.

Em DRX, as amostras não sofreram influência do tipo de congelamento, mas sim da proporção “fármaco:polímero” e do tempo de armazenamento, possivelmente por degradação do fármaco relacionada à esses dois últimos parâmetros avaliados, sugeridos, também, nas análises de FTIR e TG/DTG. Mais uma vez, observou-se que a DS\_2:1 foi a amostra que apresentou menos alterações na estrutura cristalina da GFB, supostamente pela concentração de fármaco na amostra.

Na análise de MEV, as formulações apresentaram tamanho de partículas variadas, porém menores se comparadas à GFB pura e com aglomerados, independente da concentração de fármaco, tipo de congelamento e tempo de armazenamento. O tipo de congelamento C aparenta favorecer uma distribuição mais homogênea, sugerindo influência desse parâmetro sobre a amostra. Algumas DS apresentaram estruturas cristalinas mais evidentes, como em 2:1\_R\_t1 o que corrobora com os resultados de DSC e DRX, sugerindo heterogeneidade da amostra e período de acomodação do fármaco nas formulações nos primeiros meses de armazenamento.

## 5.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE

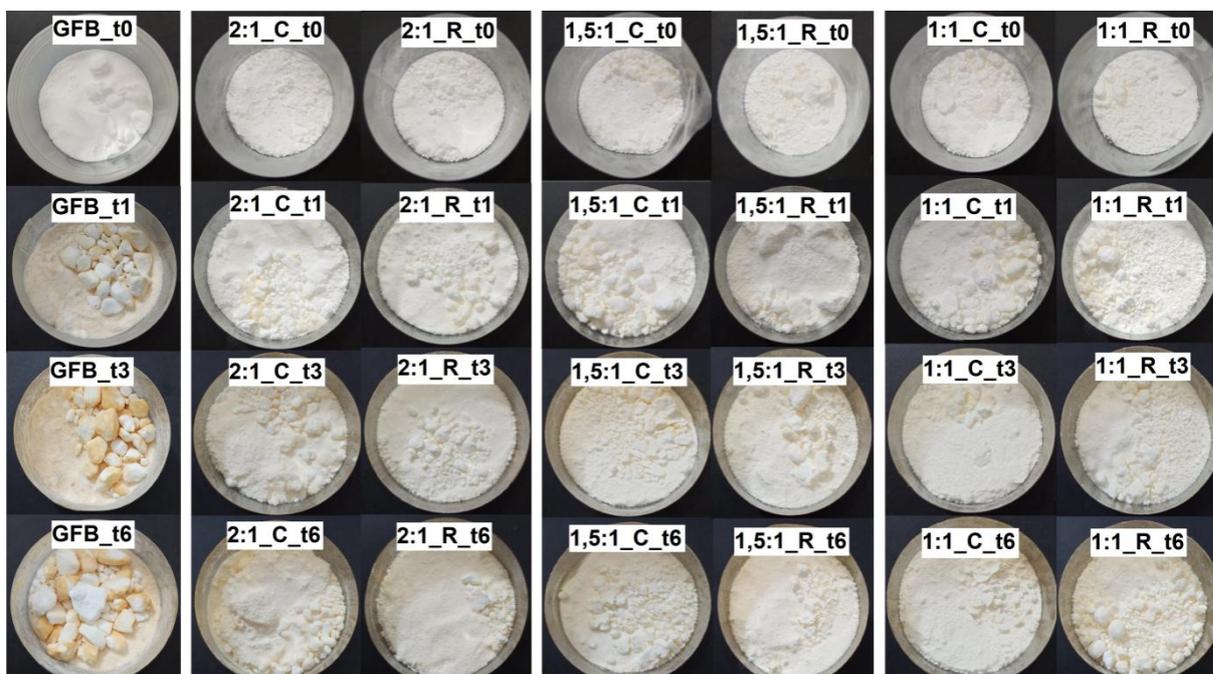
O estudo da estabilidade de DS geralmente é realizado em condições conhecidas como aceleradas, onde as amostras são submetidas à temperatura e umidade elevadas e em condições normais de armazenamento, a fim de evidenciar mais rapidamente possíveis alterações no seu estado amorfo/cristalino, já que essas formulações são termodinamicamente instáveis (LAVRA, 2016). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a estabilidade química e térmica dos produtos seja avaliada para identificar qualquer espécie de degradação nos medicamentos finais (WHO, 2009). Considerando que as formulações por DS são suscetíveis ao processo de recristalização durante o período de armazenamento ou mesmo após a administração oral (JELIC, 2021).

Nesse contexto as amostras foram submetidas, paralelamente, ao armazenamento em temperatura ambiente e armazenamento em câmara de envelhecimento para que pudessem ser comparadas, além de caracterizar um estudo de estabilidade acelerado conforme exigência de agências reguladoras. Os resultados das amostras submetidas à temperatura ambiente foram discutidos anteriormente no texto principal deste trabalho e os resultados das amostras submetidas à câmara de envelhecimento, em comparação, são demonstrados e discutidos a seguir.

### 5.2.1 Análise Visual

As amostras de DS nas diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento foram armazenadas em câmara de envelhecimento expostas numa faixa de temperatura e umidade de  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  /  $75\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$  (ANVISA, 2017) e são apresentadas na Figura 23. As amostras permaneceram armazenadas por um período de seis meses, de dezembro de 2019 a junho de 2020.

Figura 23: Fotos das amostras de GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.

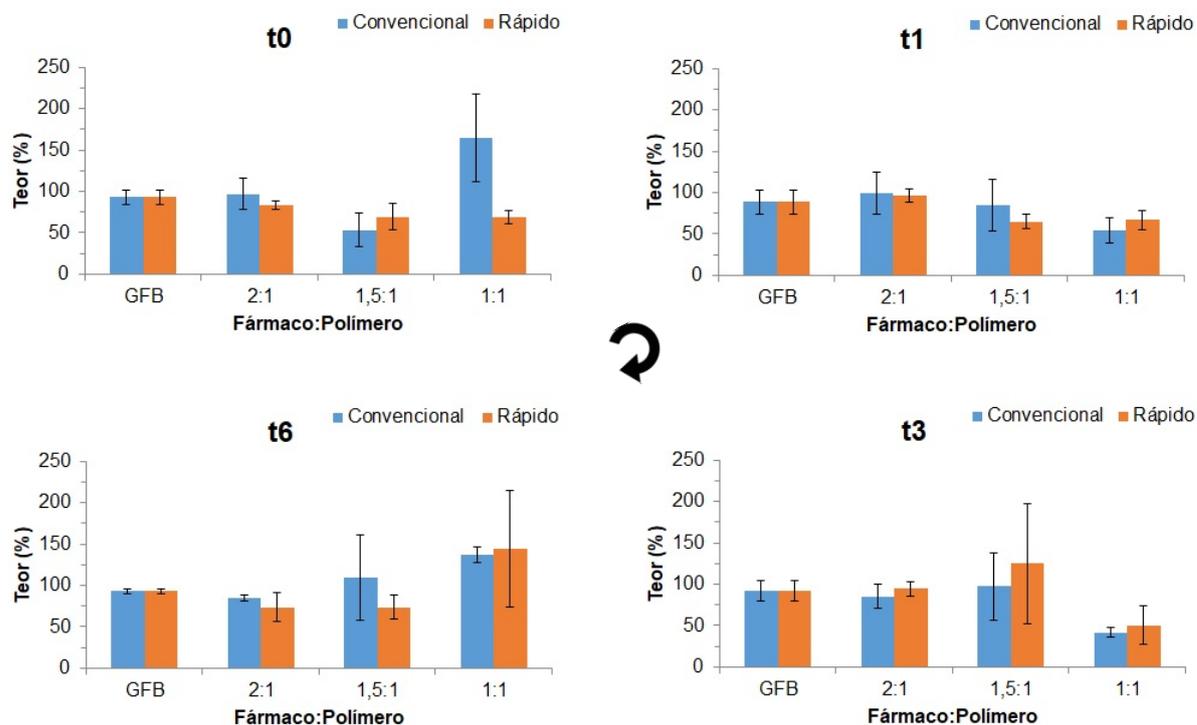


Com base nas imagens acima é possível observar que, além da formação de aglomerados, devido à umidade, com a exposição à luz UV em câmara de envelhecimento, as amostras sofreram alteração de cor. As mais afetadas foram as amostras de GFB pura que apresentam coloração mais amarelada devido à radiação emitida e absorvida pela GFB, além disso, ficaram mais amarelas à medida que o tempo de armazenamento aumentou. O mesmo ocorreu para as demais formulações de DS, em menor intensidade, porém visível tal propriedade nas amostras com maior concentração do fármaco, evidenciando que os fatores proporção “fármaco:polímero” e tempo de armazenamento exerceram influência visível sobre as amostras, o que não é possível afirmar influência do tipo de congelamento empregado. Nesse conjunto de resultados, houve, possivelmente, degradação da GFB o que corrobora com a literatura e demais resultados citados em análises anteriores neste trabalho à temperatura ambiente.

#### 5.2.2 Determinação do teor de fármaco

Os efeitos da proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento e tempo de armazenamento sobre o teor de GFB nas amostras de DS, bem como o comportamento do fármaco puro mantidos em câmara de envelhecimento podem ser observados na Figura 24. A linha pontilhada faz referência ao valor de 100% do teor, facilitando a visualização dos desvios padrão (DP) e interpretação dos dados.

Figura 24: Efeitos sobre o teor de fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em câmara de envelhecimento.



A análise ANOVA não demonstrou diferença nos resultados para GFB pura sobre o parâmetro de armazenamento câmara de envelhecimento comparado ao armazenamento em temperatura ambiente e nem sobre os tempos de armazenamento analisados.

Quanto aos efeitos do tipo de congelamento nas formulações de DS, a análise estatística ANOVA, demonstrou que houve diferença significativa sobre o valor de teor de GFB somente na amostra 1:1\_t0 entre os congelamentos C e R, sugerindo heterogeneidade, visto que para as demais amostras esse fator não afetou o teor de fármaco na formulação.

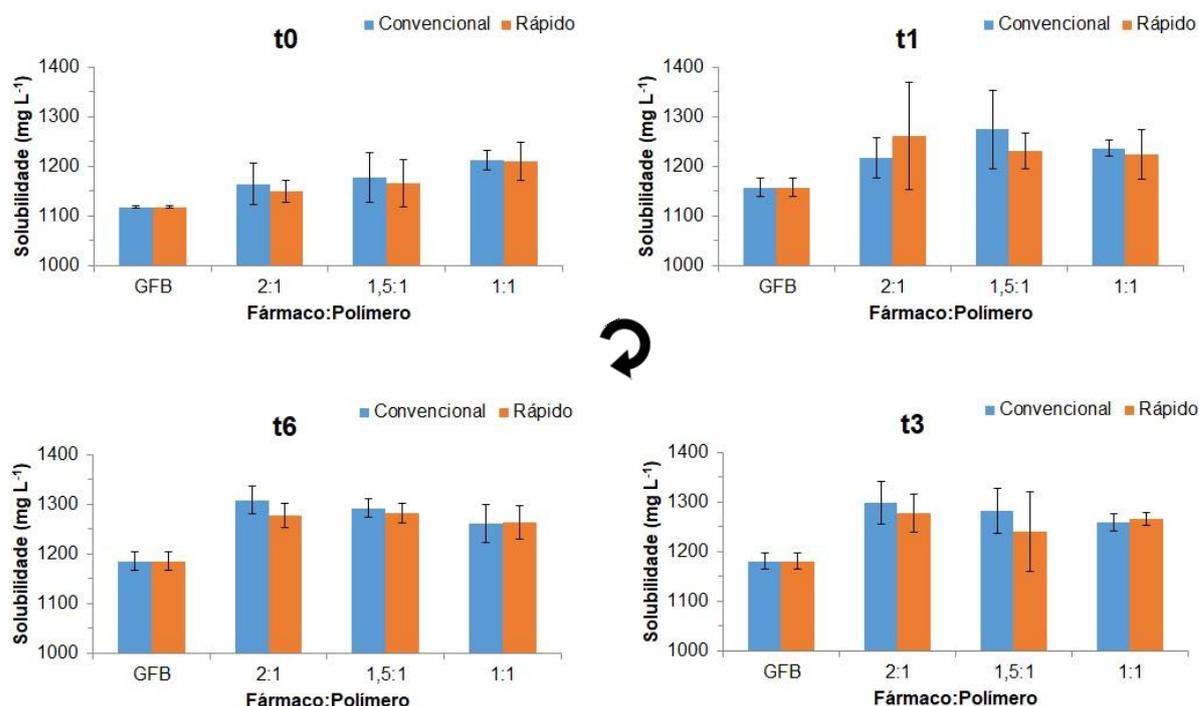
Aos efeitos do tempo de armazenamento a análise da ANOVA não demonstrou influência desse parâmetro em nenhuma DS sobre o teor do fármaco, independente da proporção “fármaco:polímero” e do tipo de congelamento empregado nas amostras armazenadas em câmara de envelhecimento, no entanto se comparado ao parâmetro de armazenamento (amb) e (ce) os resultados estatísticos demonstraram diferença na DS\_1,5:1\_R\_t1, o que pode ser atribuído a heterogeneidade da porção de amostra analisada.

Concomitante com os resultados de teor das amostras mantidas em ambiente, as amostras mantidas em câmara de envelhecimento também apresentaram resultados fora da faixa especificada entre 42 a 165%, visto que a faixa atual especificada é de 98 – 102% (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

### 5.2.3 Estudo de solubilidade do fármaco

A solubilidade da GFB foi estudada em meio tampão fosfato pH 6,8, a fim de garantir condições *sink* durante o ensaio de perfil de dissolução das DS produzidas em diferentes proporções “fármaco:polímero”, por congelamento C e R, armazenadas em câmara de envelhecimento por 6 meses. Os resultados obtidos estão demonstrados na Figura 25.

Figura 25: Efeitos sobre a solubilidade do fármaco na GFB pura e nas DS armazenadas em câmara de envelhecimento.



A solubilidade da GFB pura em meio tampão fosfato pH 6,8 se manteve numa faixa entre 1118,12 e 1185,15 mg L<sup>-1</sup> diante dos tempos em que as amostras ficaram armazenadas e todas as DS avaliadas apresentaram resultados superiores ao fármaco puro conforme apêndice A.2, indicando que as formulações apresentaram aumento de solubilidade do fármaco em até 8%. Este resultado pode ser explicado

pelo aumento da área superficial das formulações e também devido à redução da cristalinidade obtida nas amostras. Além de que estes resultados apresentaram o mesmo perfil dos resultados das amostras mantidas em temperatura ambiente.

Sobre os efeitos do tipo de congelamento para as DS armazenadas em câmara de envelhecimento, a análise estatística ANOVA não demonstrou resultados significativamente diferentes para as amostras quando comparadas entre os congelamentos C e R, diferenciando-se dos resultados em ambiente.

Para o tempo de armazenamento, a ANOVA demonstrou diferenças tanto para as amostras de GFB pura quanto para amostras de DS nos tempos extremos analisados. As amostras 2:1 e 1,5:1, indiferente do tipo de congelamento, apresentaram significativa diferença estatística, já as proporções 1:1 não se diferenciaram em função do tempo nem do congelamento, o que pode sugerir degradação do fármaco ao longo do tempo.

Ainda, analisando sob ANOVA o tipo de congelamento e tempo de armazenamento em função do parâmetro de armazenamento (amb) e (ce) notou-se que para o congelamento C as amostras 2:1\_t6, 1,5:1\_t6 obtiveram significância na diferença dos resultados e para o congelamento R as amostras 2:1\_t6, 1,5:1\_t6 e 1:1\_t6 apresentaram diferenças, demonstrando maior influência sobre o congelamento R em t6 quando comparados o armazenamento em temperatura de ambiente e câmara de envelhecimento.

#### 5.2.4 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução da GFB pura obtida sob os tempos de armazenamento t0, t1, t3 e t6 em câmara de envelhecimento estão representados na Figura 26. Além disso, a eficiência de dissolução (ED%), calculada por meio da Equação 1 (item 4.6.4), é apresentada na Tabela 5.

Figura 26: Perfil de dissolução das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento.

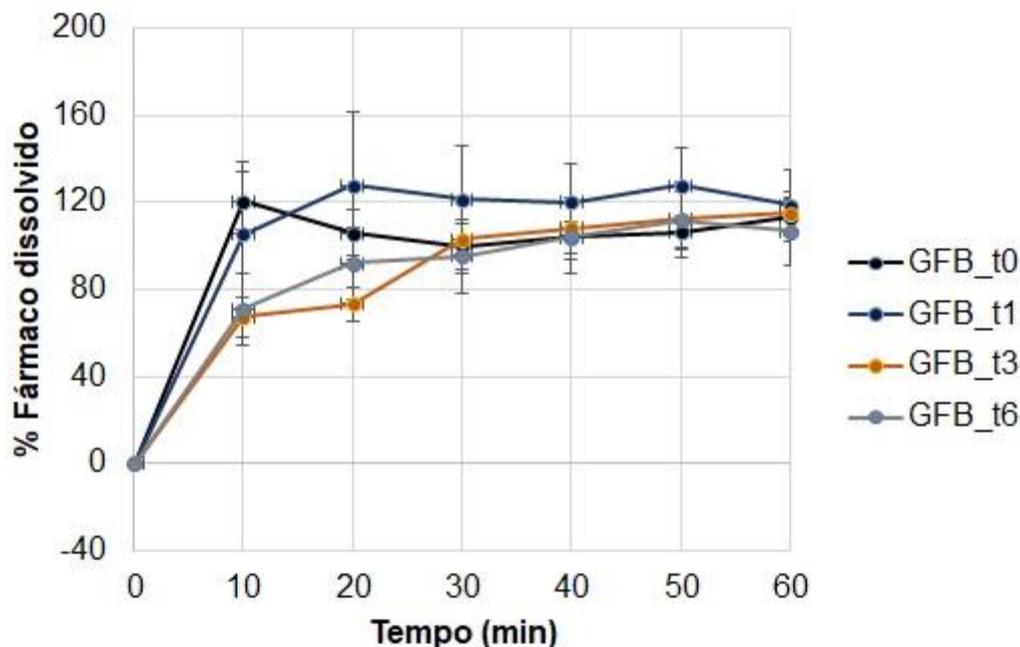


Tabela 5: Eficiência de dissolução (ED%) das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento.

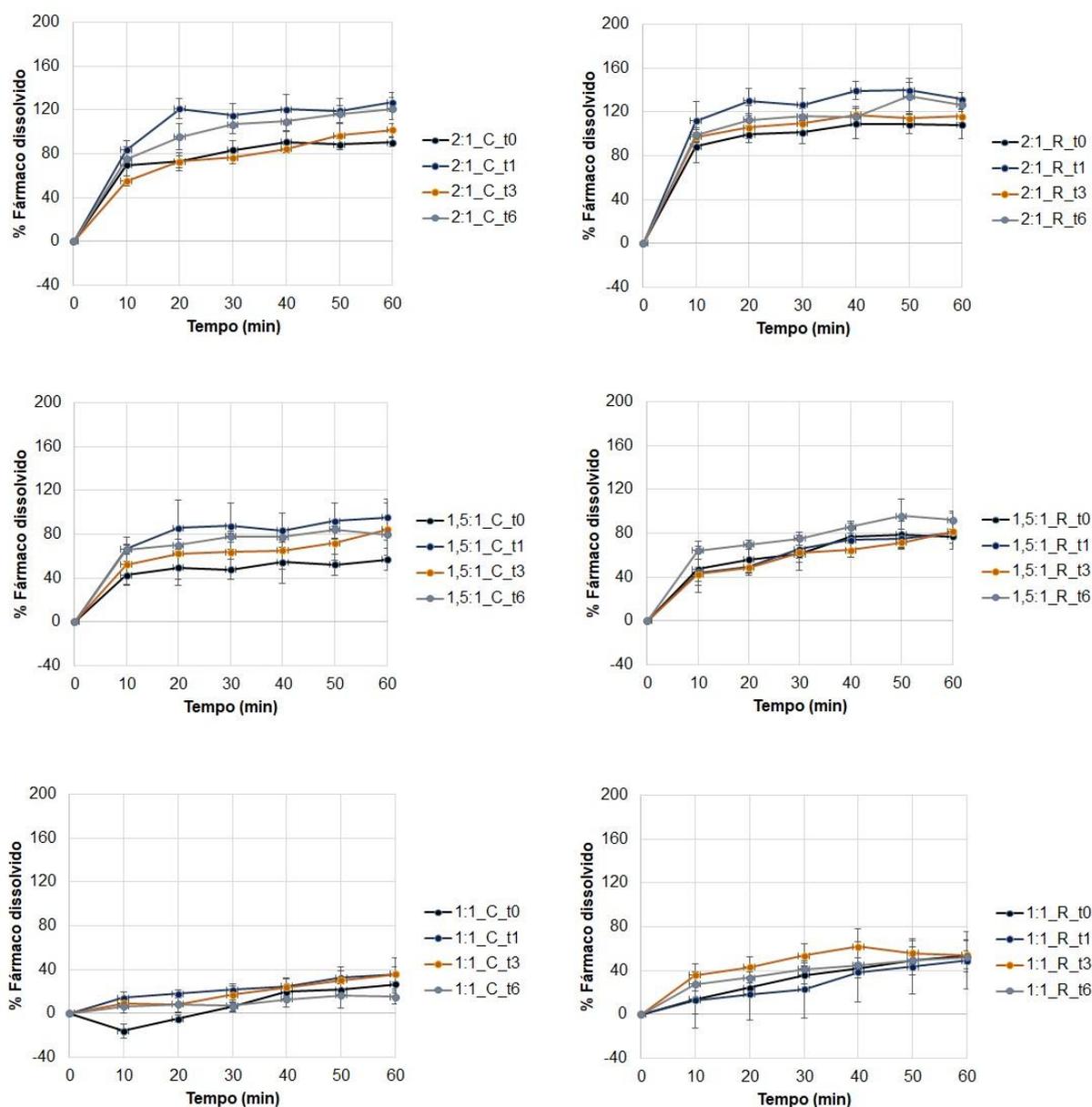
Amostra	ED%
GFB_t0	97,5 ± 7,7
GFB_t1	110,3 ± 20,2
GFB_t3	87,0 ± 8,9
GFB_t6	88,0 ± 12,0

Por meio da análise estatística ANOVA, observou-se que o fator tempo de armazenamento ao qual as amostras de GFB pura ficaram armazenadas em câmara de envelhecimento influenciou de forma distinta daquelas mantidas em temperatura ambiente. Nota-se que as amostras apresentaram ED% diminuída em maiores tempos de armazenamento expostas como t3 e t6, diferentemente do observado nas amostras de GFB pura mantidas em temperatura ambiente, as quais tiveram um aumento da ED% em tempos maiores de armazenamento.

Nesse conjunto de resultados, sugere-se possível degradação do fármaco ao longo do tempo, inclusive pela diferença de resultado com as amostras em ambiente, visto que por ANOVA o parâmetro de acondicionamento gerou significativa diferença estatística entre os resultados.

Os perfis de dissolução das DS obtidas sob diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento mantidas em câmara de envelhecimento estão representados na Figura 27.

Figura 27: Perfil de dissolução das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.



Nota-se que, semelhante às amostras mantidas em temperatura ambiente, as de proporção 2:1, em câmara de envelhecimento, foram as que apresentaram perfil de dissolução mais próximo ao da GFB pura, sendo as amostras submetidas ao congelamento R as que mais demonstraram esse resultado. No entanto observa-se que as demais concentrações permaneceram com % de fármaco dissolvido abaixo da GFB pura, a dissolução aumentou gradativamente quanto maior a concentração do fármaco na formulação, ou seja, a dissolução em 2:1 foi maior que 1,5:1 que por sua vez foi maior que 1:1 independente do tipo de congelamento e tempo de armazenamento, e que nenhuma delas ultrapassou a GFB pura. Resultados esses,

que apresentam o mesmo perfil daqueles observados nas formulações armazenadas em temperatura ambiente, demonstrando piora na dissolução do fármaco nas DS. Entretanto, as formulações se mantiveram em condições *sink*, já que em nenhuma delas houve diminuição do valor de dissolução do fármaco, até o final dos 60 min de teste, quando comparado ao valor da primeira coleta.

A eficiência de dissolução (ED%) das formulações de DS nas diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento mantidas em câmara de envelhecimento, calculada por meio da Equação 1 (item 4.6.4), são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6: Eficiência de dissolução (ED%) das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.

<b>Amostra</b>	<b>ED%</b>	<b>Amostra</b>	<b>ED%</b>
2:1_C_t0	75,2 ± 4,8	2:1_R_t0	93,6 ± 7,6
2:1_C_t1	125,2 ± 25,0	2:1_R_t1	122,3 ± 6,8
2:1_C_t3	73,9 ± 2,5	2:1_R_t3	100,4 ± 5,7
2:1_C_t6	94,0 ± 5,5	2:1_R_t6	106,8 ± 6,3
1,5:1_C_t0	45,9 ± 5,6	1,5:1_R_t0	70,3 ± 24,7
1,5:1_C_t1	79,6 ± 17,7	1,5:1_R_t1	63,9 ± 14,6
1,5:1_C_t3	63,6 ± 20,4	1,5:1_R_t3	59,0 ± 8,8
1,5:1_C_t6	76,2 ± 16,5	1,5:1_R_t6	72,7 ± 3,8
1:1_C_t0	7,7 ± 3,2	1:1_R_t0	36,1 ± 15,1
1:1_C_t1	24,5 ± 7,8	1:1_R_t1	29,4 ± 23,8
1:1_C_t3	19,9 ± 6,9	1:1_R_t3	46,3 ± 8,9
1:1_C_t6	12,6 ± 7,0	1:1_R_t6	41,7 ± 11,6

Verifica-se que com os resultados de ED% obtidos nessas amostras de DS armazenadas em câmara de envelhecimento, o fármaco quando presente em maior concentração dentro da formulação consegue obter um maior valor de dissolução, porém não maior que para a GFB pura mantendo o mesmo perfil de resultado apresentado para as amostras mantidas em temperatura ambiente, sugerindo que as DS serviriam mais como moduladores de liberação do que para aumentar a dissolução.

Com relação ao efeito sobre o tipo de congelamento empregado no preparo das DS, a análise estatística ANOVA, demonstrou que, exceto a amostra 1,5:1\_t6,

as demais proporções apresentaram diferenças significativas, evidenciando que esse parâmetro afetou os resultados de dissolução do fármaco presente na formulação, sendo o congelamento R mais eficiente ao que se nota naquelas amostras com maior concentração de fármaco. Além disso, verificaram-se diferenças significativas entre as amostras de congelamento C quando comparados os parâmetros de armazenamento (ambiente e câmara de envelhecimento), bem como para as amostras de congelamento R.

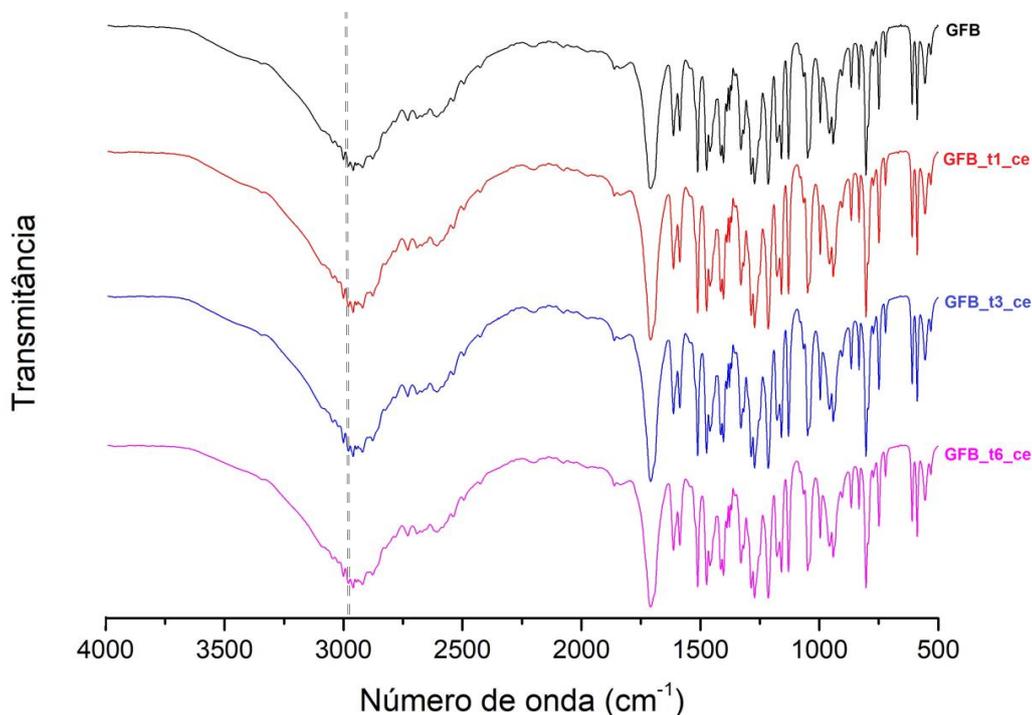
Avaliando o tempo de armazenamento, por meio da ANOVA, observou-se que para as amostras 2:1\_C, 2:1\_R e 1,5:1\_C, os resultados mostraram significância estatística, enquanto para as amostras 1,5:1\_R, 1:1\_C e 1:1\_R não houve diferença, o que pode ser atribuído à heterogeneidade das amostras.

Nesse contexto, com perfil semelhante, em geral, às amostras mantidas em ambiente, entretanto com algumas diferenças sobre os diferentes parâmetros de acondicionamento, possivelmente, as concentrações teóricas de fármaco presentes em cada proporção (11, 14 e 17,5 mg) das DS armazenadas em câmara de envelhecimento, contribuíram para tais resultados. Sendo assim, é possível que na análise deste estudo, as concentrações teóricas de fármaco utilizadas nas amostras tenham favorecido a obtenção de resultados inconclusivos pela possibilidade de heterogeneidade das amostras.

#### 5.2.5 Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Considerando a Figura 28, é possível verificar os espectros com as principais bandas das amostras de GFB pura (linhas pontilhadas) armazenadas em câmara de envelhecimento, nos diferentes tempos de armazenamento: t<sub>0</sub>, t<sub>1</sub>, t<sub>3</sub> e t<sub>6</sub>.

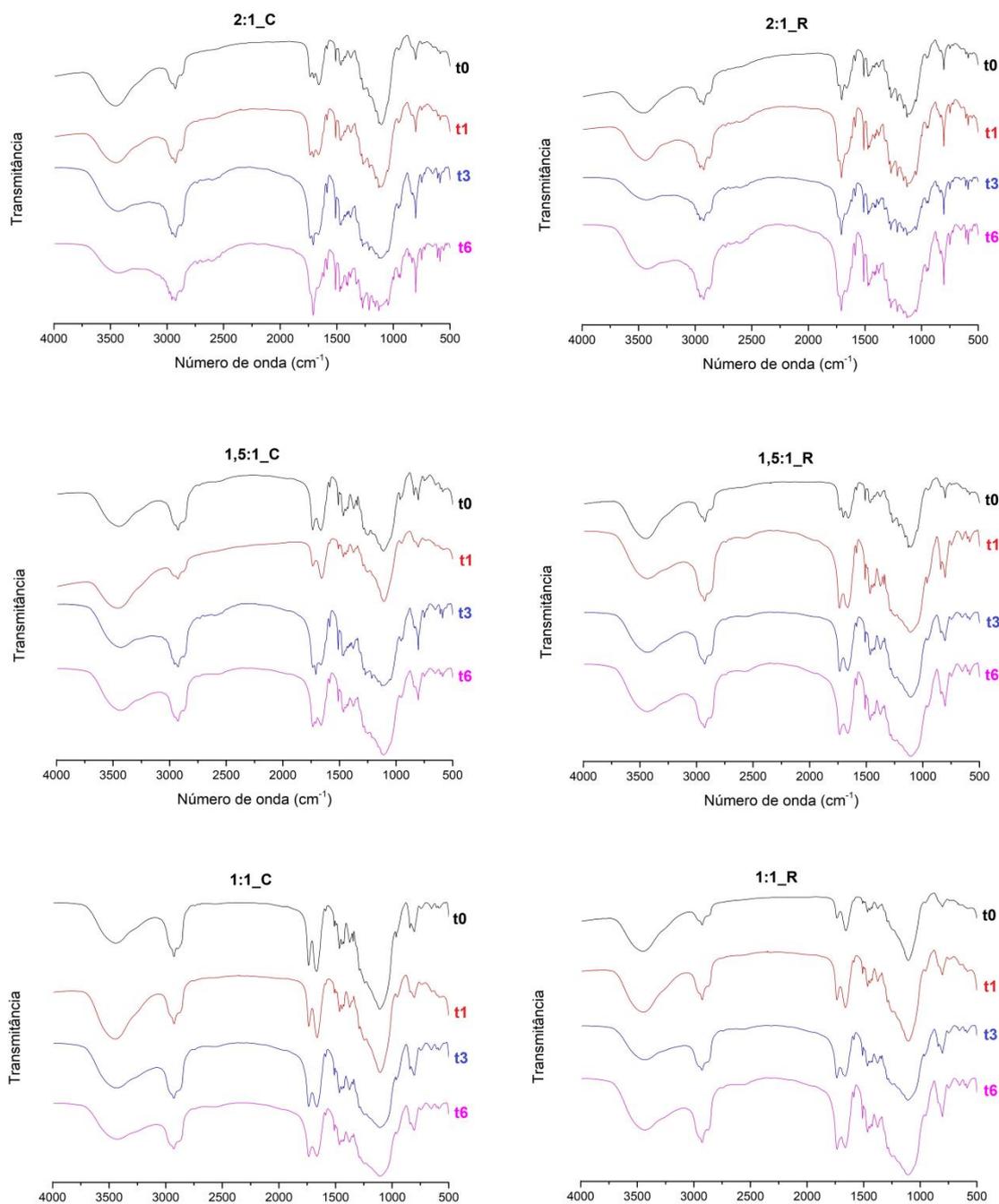
Figura 28: Espectros de FTIR das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento.



Os espectros de FTIR da GFB pura para os diferentes tempos de armazenamento, em câmara de envelhecimento, não apresentaram diferenças nas principais bandas evidenciadas características do fármaco original e nem diferenças nas bandas entre as amostras de GFB pura mantidas em temperatura ambiente.

Para melhor avaliar se houve algum efeito durante o período de armazenamento em câmara de envelhecimento sobre a diferença de proporção “fármaco:polímero” e tipo de congelamento os espectros de FTIR das formulações de DS são apresentados na Figura 29.

Figura 29: Espectros de FTIR das armazenadas em câmara de envelhecimento.



As amostras 2:1, mantidas em câmara de envelhecimento para os dois tipos de congelamento apresentaram bandas em torno de  $2958\text{ cm}^{-1}$  indiferente do tempo de armazenamento, exceto a amostra 2:1\_C\_t0 demonstrando, para essa proporção, as mesmas características das amostras mantidas em ambiente. Para as DS de proporção 1,5:1, as amostras de congelamento C em t3 e t6 apresentaram banda de  $2958$  e  $2955\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, diferindo das amostras mantidas em temperatura ambiente a qual somente DS\_1,5:1\_R\_t3 apresentou banda em  $2956$

$\text{cm}^{-1}$  e para as DS\_1:1 nenhuma formulação apresentou banda nessa região em virtude do baixo teor de fármaco e por essas bandas não serem tão intensas, conforme apêndice A.5, demonstrando novamente o mesmo perfil das amostras armazenadas em temperatura ambiente.

Na região de  $1710 \text{ cm}^{-1}$  todas as amostras 2:1 apresentaram a banda numa faixa entre  $1704$  e  $1710 \text{ cm}^{-1}$  independente do tipo de congelamento ou do tempo de armazenamento, o que também se assemelha às formulações mantidas em ambiente. As formulações 1,5:1, em câmara de envelhecimento, diferiram um pouco daquelas armazenadas em temperatura ambiente, pois apresentaram essa banda nas amostras de congelamento C em t3 e t6 e no de congelamento R em t0 a qual, esta última, foi comum ao armazenamento em ambiente. Nenhuma das formulações 1:1 mostraram essa banda característica da GFB, como mostra no apêndice A.5, devido ao encobrimento de bandas mais intensas de outros componentes.

O aparecimento de bandas na região de  $1511 \text{ cm}^{-1}$  e na região de  $804 \text{ cm}^{-1}$  são evidentes em todas as formulações 2:1, 1,5:1 e 1:1 para ambos os tipos de congelamento e todos os tempos de armazenamento, como da mesma maneira evidenciada nas amostras em ambiente.

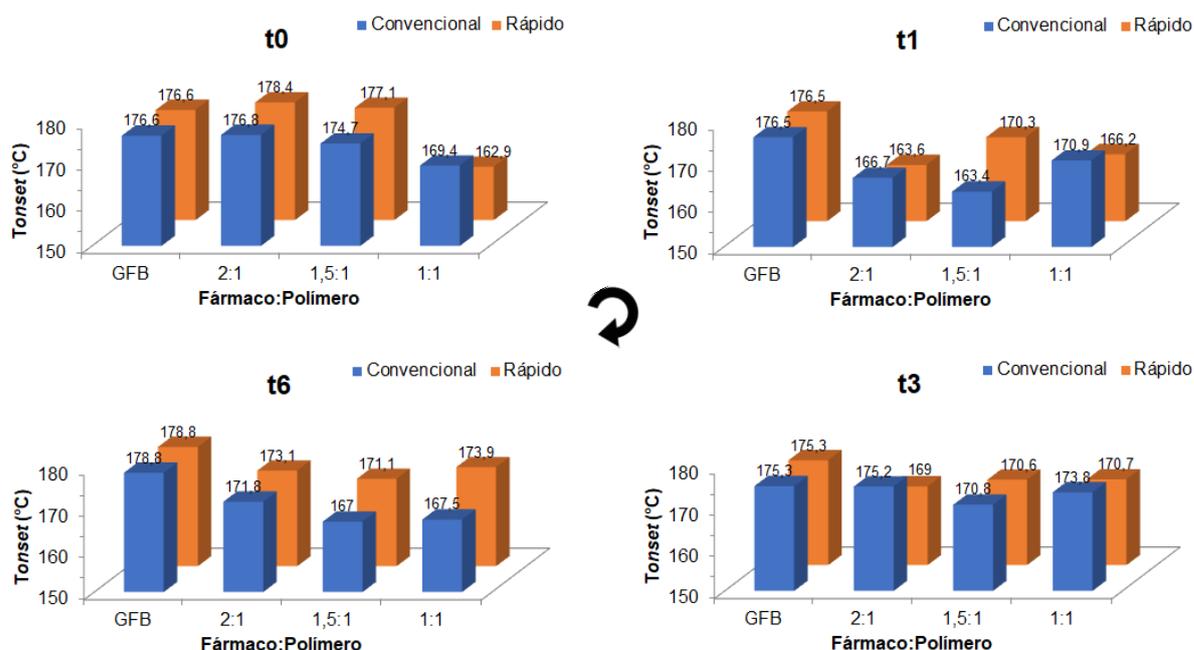
A ausência do aparecimento de novas bandas sugere a ausência de interações químicas e preservação da formulação, a GFB ausente sugere dificuldade de leitura por pequena proporção de ativo, pode ter sido transformada ou ainda possível heterogeneidade da amostra. Além disso, considerando os resultados obtidos na análise visual, nos quais foi observado o “amarelamento” das amostras ao longo dos 6 meses de armazenamento ao relacionar-se com a degradação do fármaco, pode-se dizer que correlacionando os resultados obtidos em FTIR a degradação não foi suficiente para alterar de forma perceptível os espectros apresentados, principalmente os espectros da GFB pura que mais sofreram influência visual da luz UV.

#### 5.2.6 Análise termogravimétrica (TG/TDG)

A partir dos resultados obtidos das curvas de TG/DTG, que estão apresentados no apêndice A.8, são demonstrados na Figura 30 os dados analisados para  $T_{onset}$  ( $^{\circ}\text{C}$ ) da GFB pura e das formulações de DS armazenadas em câmara de

envelhecimento em função das diferentes proporções “fármaco:polímero”, dos tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

Figura 30: Dados de  $T_{onset}$  (°C) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.



Analisando a  $T_{onset}$  das amostras de GFB pura verifica-se que os valores de temperatura ficaram semelhantes em todos os tempos de armazenamento. Diferentemente das amostras mantidas em temperatura ambiente, somente em t6 a GFB pura, armazenada em câmara de envelhecimento, demonstrou pequeno aumento na estabilidade do fármaco.

A temperatura de início da perda de massa do fármaco  $T_{onset}$  das DS apresentaram oscilações nas amostras 2:1\_R\_t1, 1,5:1\_C\_t1 e 1:1\_R\_t0, demonstrando que as amostras em câmara de envelhecimento, em geral, oscilaram menos do que aquelas submetidas à temperatura ambiente.

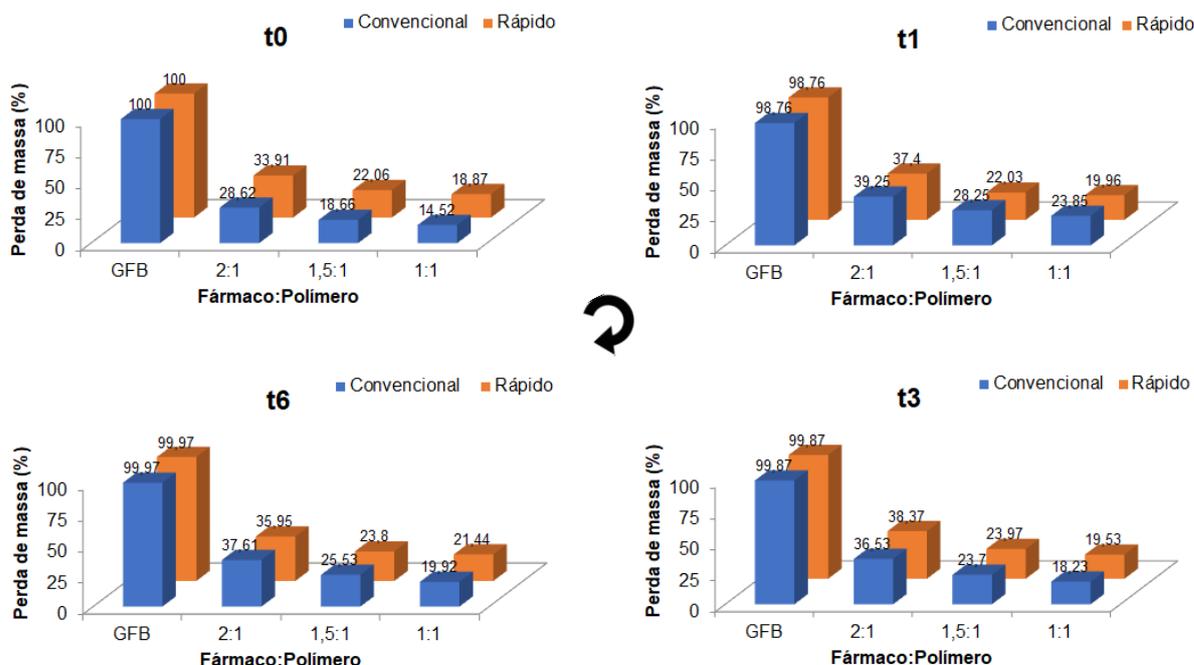
Em relação aos tipos de congelamento os resultados não demonstram perfil tendencioso que possibilite dizer sobre esse fator ter influenciado as amostras, visto que entre as proporções “fármaco:polímero” e tempo de armazenamento, os resultados de  $T_{onset}$  entre congelamento C e R se alternam, seguindo o mesmo perfil das amostras armazenadas em ambiente.

Para a avaliação sobre o tempo de armazenamento nota-se que as DS em t1 foram as que mais oscilaram, o que se assemelha ao perfil das amostras em ambiente sugerindo a possibilidade da GFB estar buscando o equilíbrio termodinâmico nas formulações durante esse primeiro mês de armazenamento.

A  $T_{pico}$  permaneceu numa faixa semelhante às registradas para as amostras mantidas em temperatura ambiente entre 195 e 213 °C, conforme apêndice A.9. As amostras de GFB pura para os tempos t1, t3 e t6 tiveram  $T_{pico}$  em 211; 209 e 213 °C respectivamente, sendo essas maiores que o fármaco puro em t0 com 206 °C. Nas formulações de DS as que mais apresentaram variação foram 2:1\_R\_t1, 1,5:1\_C\_t1 e 1:1\_R\_t0, coerente com a hipótese de busca do equilíbrio termodinâmico da GFB nas DS durante esse período do primeiro mês de armazenamento.

Para os resultados obtidos das curvas de TG/DTG, que estão apresentados no apêndice A.8, são demonstrados na Figura 31 os dados analisados para a Perda de massa (%) da GFB pura e das formulações de DS armazenadas em câmara de envelhecimento em função das diferentes proporções “fármaco:polímero”, dos tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

Figura 31: Dados de Perda de massa (%) analisados a partir das curvas de TG/DTG da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.



A GFB isolada inicialmente em t0 teve 100% de perda de massa, as demais amostras de GFB pura apresentaram perda de massa semelhante em todos os

tempos de armazenamento assemelhando-se ao armazenamento em temperatura ambiente. Entre as amostras de DS nota-se uma tendência em relação a proporção “fármaco:polímero”, onde a perda de massa é menor quanto menor a proporção do ativo na formulação, o que demonstra que sobre esse fator avaliado as amostras mantidas em temperatura ambiente e as amostras mantidas em câmara de envelhecimento se comportaram da mesma forma.

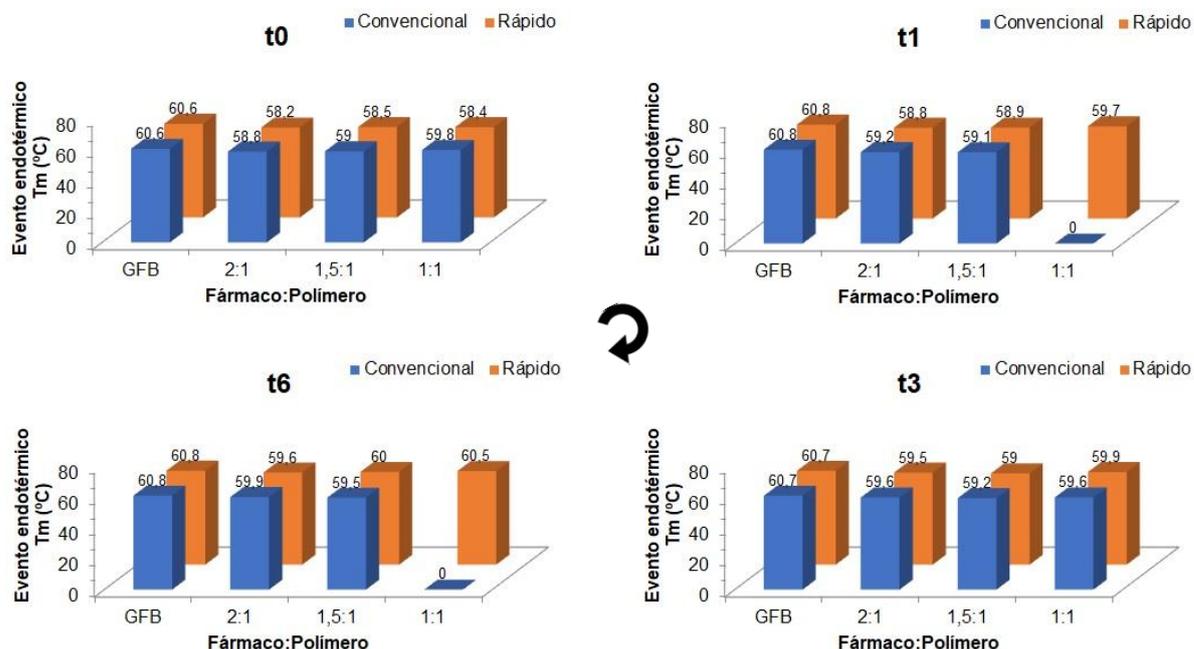
Ao analisar os tipos de congelamento, verifica-se que, em geral, o congelamento R apresenta uma perda de massa sutilmente mais elevada do que no congelamento C, exceto para todas as amostras analisadas em t1 e para as amostras 2:1 e 1,5:1 em t6, onde os resultados de perda de massa são maiores no congelamento C, não ficando claro uma tendência sobre a influência do tipo de congelamento, entretanto nota-se que o congelamento R proporciona uma menor estabilidade térmica às formulações.

Avaliando os tempos de armazenamento, nota-se que a perda de massa das DS é proporcional em razão a cada proporção e tipo de congelamento comparando todos os tempos, o que sugere não haver influência do tempo de armazenamento sob as amostras analisadas e nem diferença desse parâmetro às amostras mantidas em temperatura ambiente.

#### 5.2.7 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Por meio da análise dos dados de DSC relacionados na Figura 32 apresentam-se os eventos endotérmicos ( $T_m$ ) ocorridos na GFB pura e nas DS armazenadas em câmara de envelhecimento em suas diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

Figura 32: Dados dos Eventos endotérmicos  $T_m$  (°C) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.

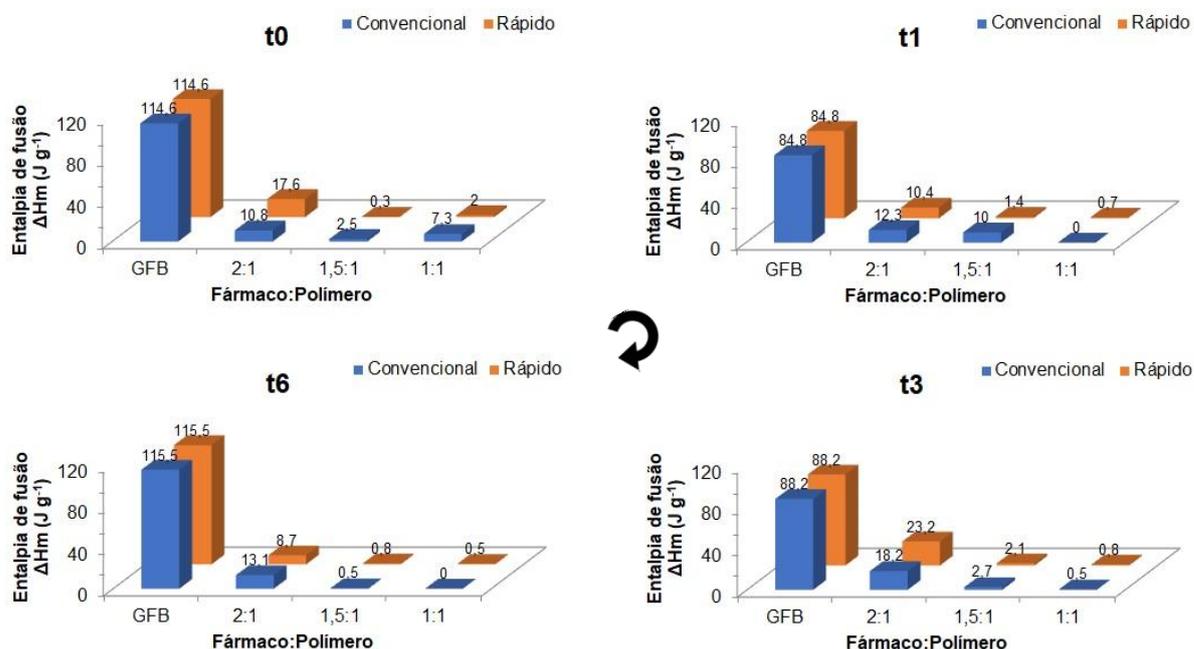


Observa-se que todas as amostras apresentaram eventos endotérmicos ( $T_m$ ) muito próximos à GFB pura, em 60,6 °C, numa faixa de temperatura entre 58,4 a 60,8 °C, exceto as amostras 1:1\_C\_t1 e 1:1\_C\_t6 que não sofreram nenhum evento, diferentemente do resultado obtido com as amostras mantidas em ambiente, no qual apresentou ausência de evento endotérmico para a amostra 1:1\_C\_t3. Reafirmando a sugestão que a porção dessa amostra analisada não continha fármaco presente, por possível heterogeneidade.

Nesse contexto, os dados demonstram diferenças nas amostras sobre os valores de  $T_m$  sugerindo maior influência do tempo de armazenamento em amostras mantidas em ambiente e câmara de envelhecimento.

Na Figura 33, são demonstrados os dados de entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ) relacionados a partir das curvas de DSC disponíveis no apêndice A.10, avaliando os parâmetros de proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento e tempo de armazenamento para as amostras submetidas ao armazenamento em câmara de envelhecimento.

Figura 33: Dados de Entalpia de fusão ( $J g^{-1}$ ) analisados a partir das curvas de DSC da GFB pura e das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.



Verifica-se que a entalpia de fusão ( $\Delta H_m$ ) da GFB pura entre os tempos (t0 e t6) e (t1 e t3) apresentam valores semelhantes, sendo t0 e t6 maiores que t1 e t3.

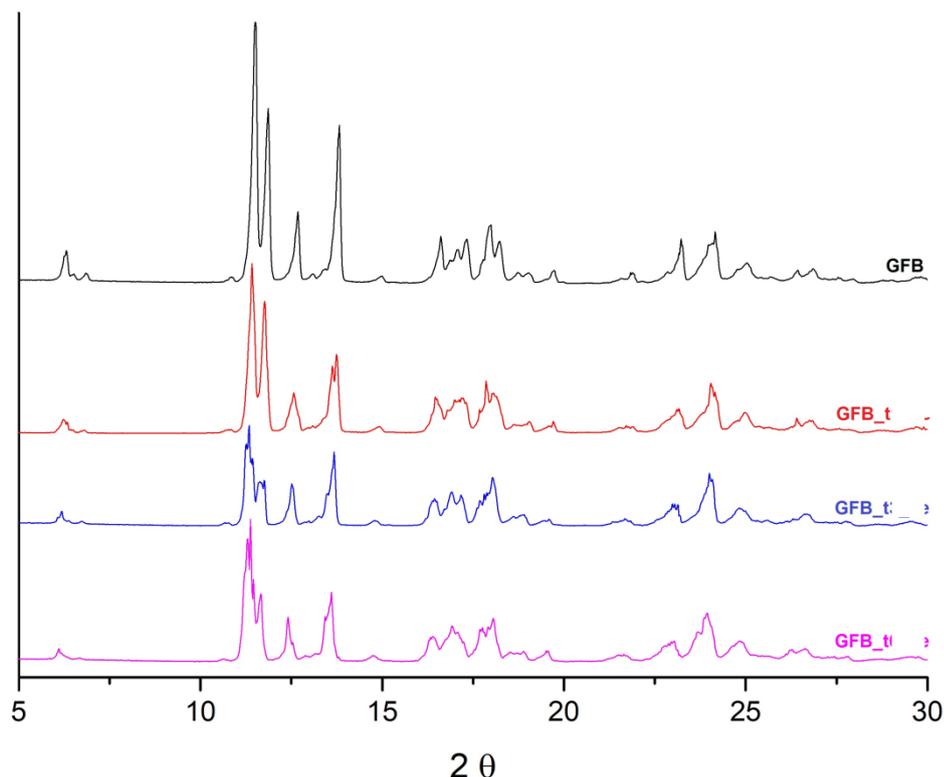
Comparando o comportamento das amostras em relação aos tipos de congelamento, nota-se que a entalpia de fusão variou entre um congelamento e outro não demonstrando uma tendência que possa ser atribuída ao tipo de congelamento se analisado isoladamente.

Dentre as amostras de DS as de proporção 2:1 apresentam maior entalpia de fusão, em todos os tempos, comparada às demais proporções independentemente do tipo de congelamento, o que possivelmente está relacionado com a concentração de fármaco que é maior nestas formulações. Por sua vez, as amostras de proporção 1,5:1 apresentam entalpia de fusão maior que as formulações 1:1, exceto em t0 para ambos os tipos de congelamento. Resultados esses, que se assemelham ao das amostras armazenadas em temperatura ambiente, pressupondo que nesse contexto, o parâmetro de armazenamento não influenciou nos resultados das amostras.

### 5.2.8 Difractometria de raios-X (DRX)

Os difratogramas obtidos para as amostras de GFB pura em t0, t1, t3 e t6 armazenadas em câmara de envelhecimento estão agrupados na Figura 34.

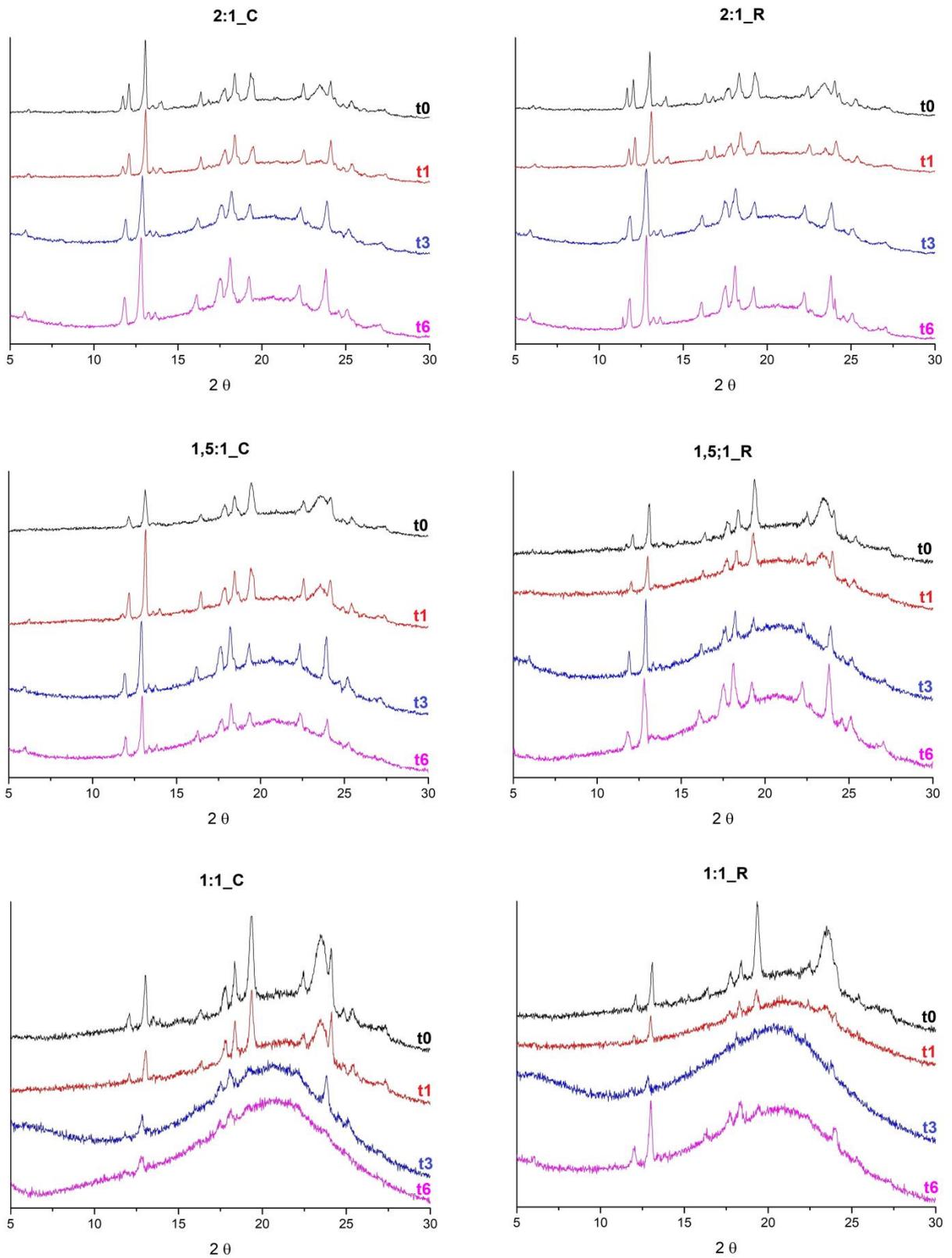
Figura 34: Difratoograma de DRX das amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento.



Observa-se que as amostras de GFB armazenadas em câmara de envelhecimento por 6 meses mantiveram as mesmas características da GFB pura inicial na forma cristalina. Os difratogramas demonstraram elevado grau de cristalinidade igual aos obtidos nas amostras mantidas em temperatura ambiente, destacando-se os mesmos picos em  $11,49^\circ$ ,  $11,87^\circ$ ,  $12,68^\circ$ ,  $13,82^\circ$ ,  $16,61^\circ$ ,  $17,33^\circ$ ,  $17,99^\circ$ ,  $21,89^\circ$ ,  $23,22^\circ$  e  $24,16^\circ$ .

Os difratogramas de DRX das formulações de DS para as diferentes proporções “fármaco:polímero”, tipos de congelamento e tempos de armazenamento mantidas em câmara de envelhecimento estão agrupados na Figura 35.

Figura 35: Difratoformas de DRX das DS armazenadas em câmara de envelhecimento.



Diferentemente dos difratogramas das DS mantidas em temperatura ambiente, nem todas as formulações armazenadas em câmara de envelhecimento apresentaram o pico atribuído ao Lutrol® em  $2\theta$  de  $19^\circ$  conforme discutido anteriormente. Os resultados obtidos chamam a atenção pela mudança no padrão dos difratogramas, sugerindo forma cristalina diversa do fármaco puro, com picos menos intensos para algumas amostras e forma amorfa para outras, demonstrando diminuição do grau de cristalinidade da GFB nas amostras.

Nota-se que as características dos difratogramas entre os pares de proporção “fármaco:polímero” tanto para o congelamento C quanto para o congelamento R demonstram ser semelhantes, porém com algumas diferenças entre si em relação a intensidade e desaparecimento de picos.

Avaliando os tipos de congelamento observa-se que para as amostras 2:1 e 1,5:1 a intensidade dos picos são semelhantes para ambos os tipos de congelamento e nas DS 1:1 não ocorre a visualização de determinados picos, além disso nota-se que as amostras submetidas ao congelamento R apresentaram halo amorfo maior do que aquelas submetidas ao congelamento C, sugerindo que o congelamento R apresenta maior influência sobre o grau de cristalinidade do fármaco nas formulações ocorrendo a diminuição do mesmo.

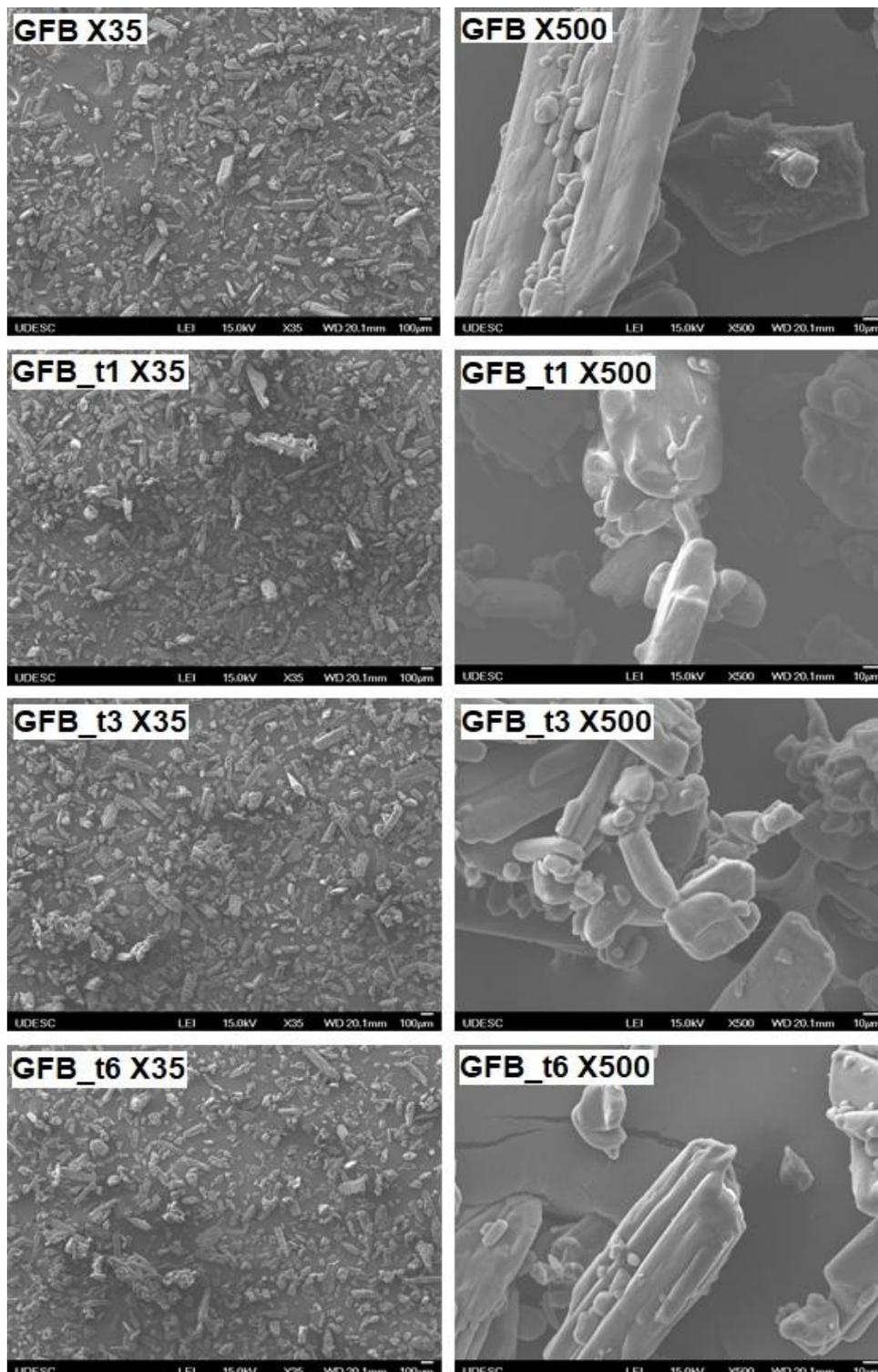
Analisando-se o efeito do tempo de armazenamento nota-se a presença de halo amorfo mais intenso nas amostras t3 e t6 de cada proporção “fármaco:polímero” que por sua vez, dentre as três proporções é maior nas amostras 1:1 enquanto as amostras 1,5:1 apresentam halo amorfo maior que as formulações 2:1, podendo indicar que para o efeito do armazenamento a GFB se mostrou menos cristalina em 3 e 6 meses armazenada.

Evidencia-se, na análise de DRX, que as amostras expostas e mantidas em câmara de envelhecimento sofreram influência tanto do tipo de congelamento quanto da proporção “fármaco:polímero” em função do tempo de armazenamento.

#### 5.2.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As micrografias obtidas para a GFB pura nos tempos t0, t1, t3 e t6 armazenadas em câmara de envelhecimento são apresentadas na Figura 36.

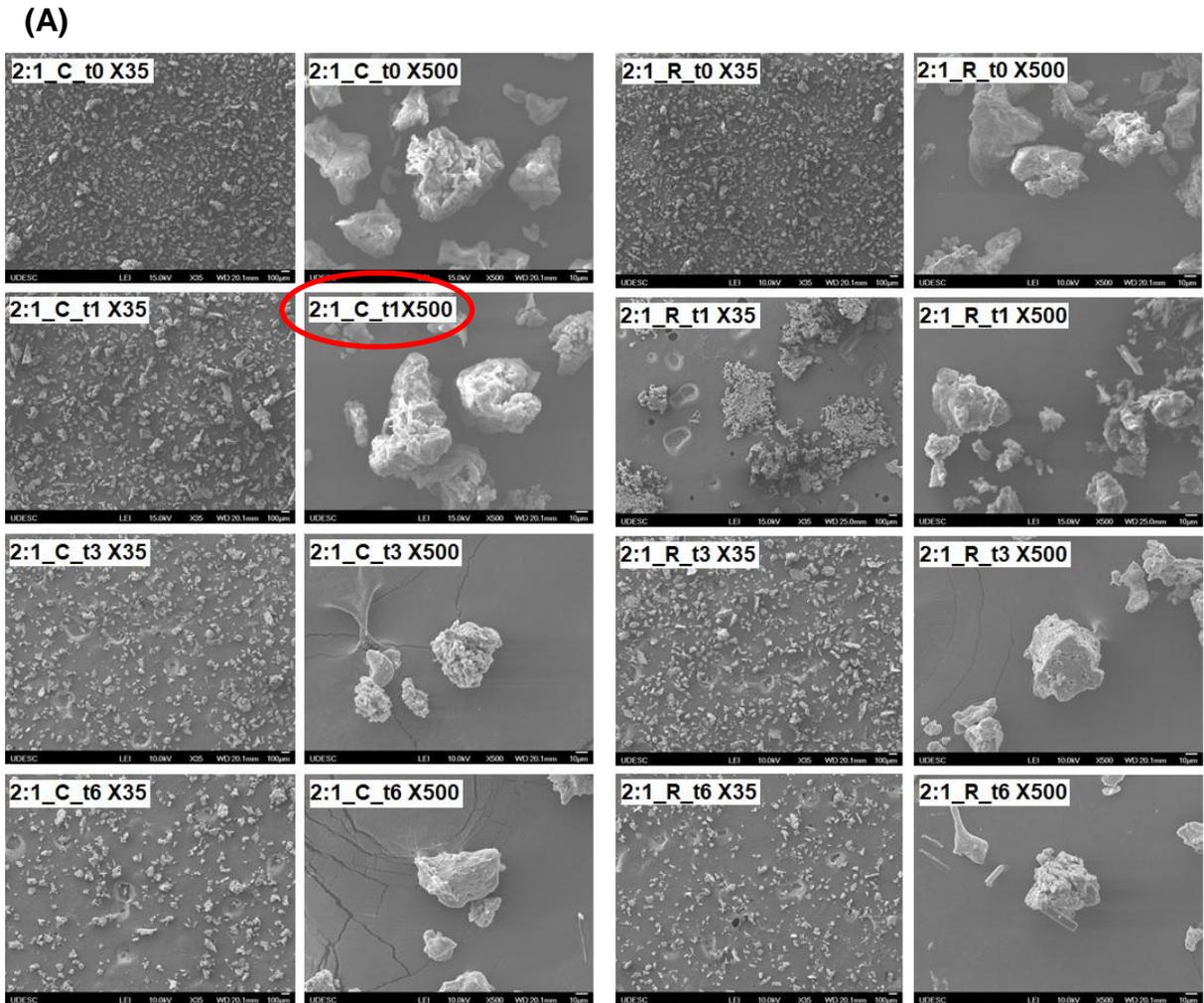
Figura 36: Micrografias obtidas para as amostras de GFB pura armazenadas em câmara de envelhecimento.



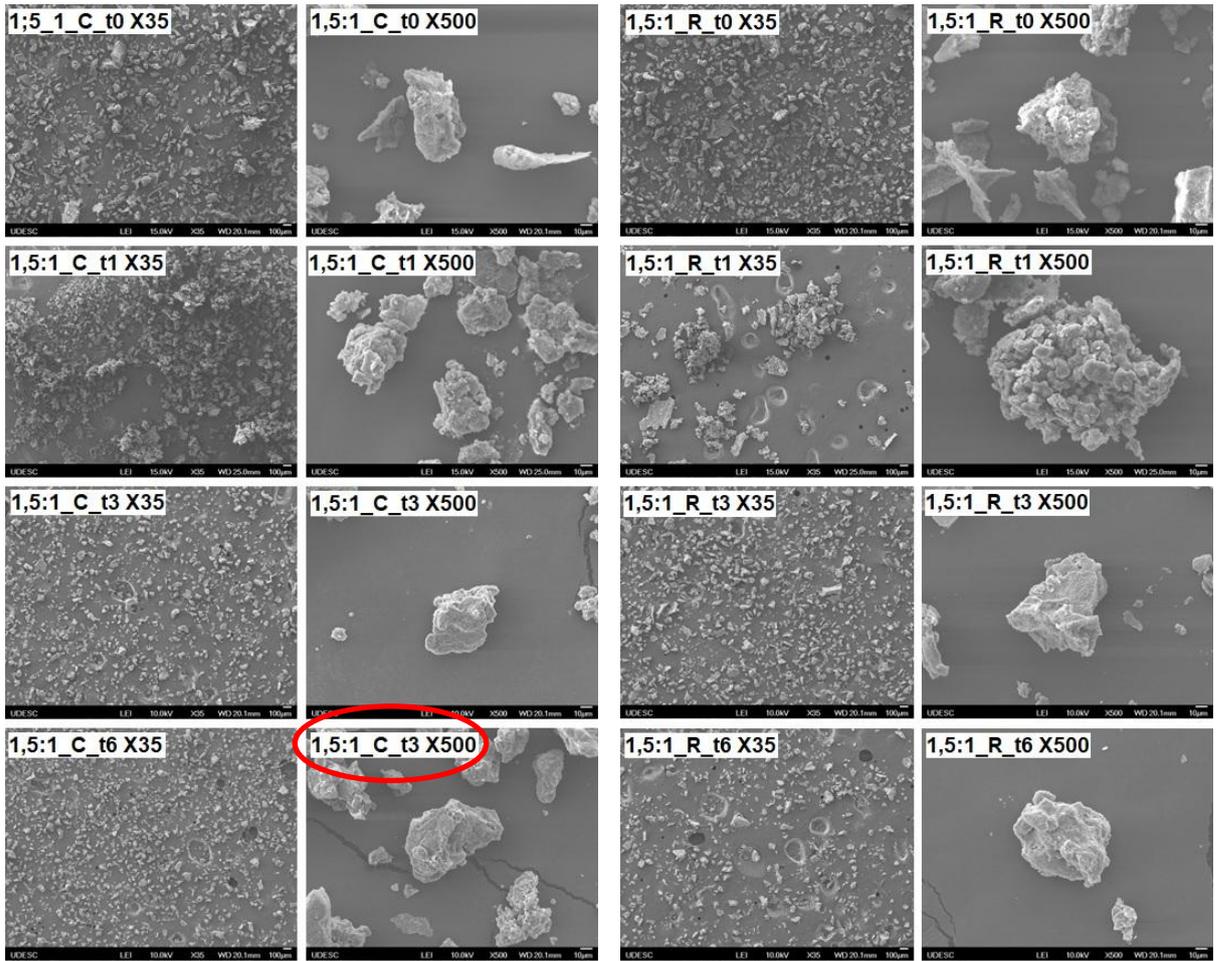
A avaliação microscópica do fármaco apresentou partículas de aspecto cristalino regulares com formato colunar igualmente apresentada nas amostras de GFB pura mantidas em temperatura ambiente.

Na Figura 37, são apresentadas as micrografias das DS mantidas em câmara de envelhecimento para as proporções 2:1 (A), 1,5:1 (B) e 1:1 (C) respectivamente, nos diferentes tipos de congelamento e tempos de armazenamento.

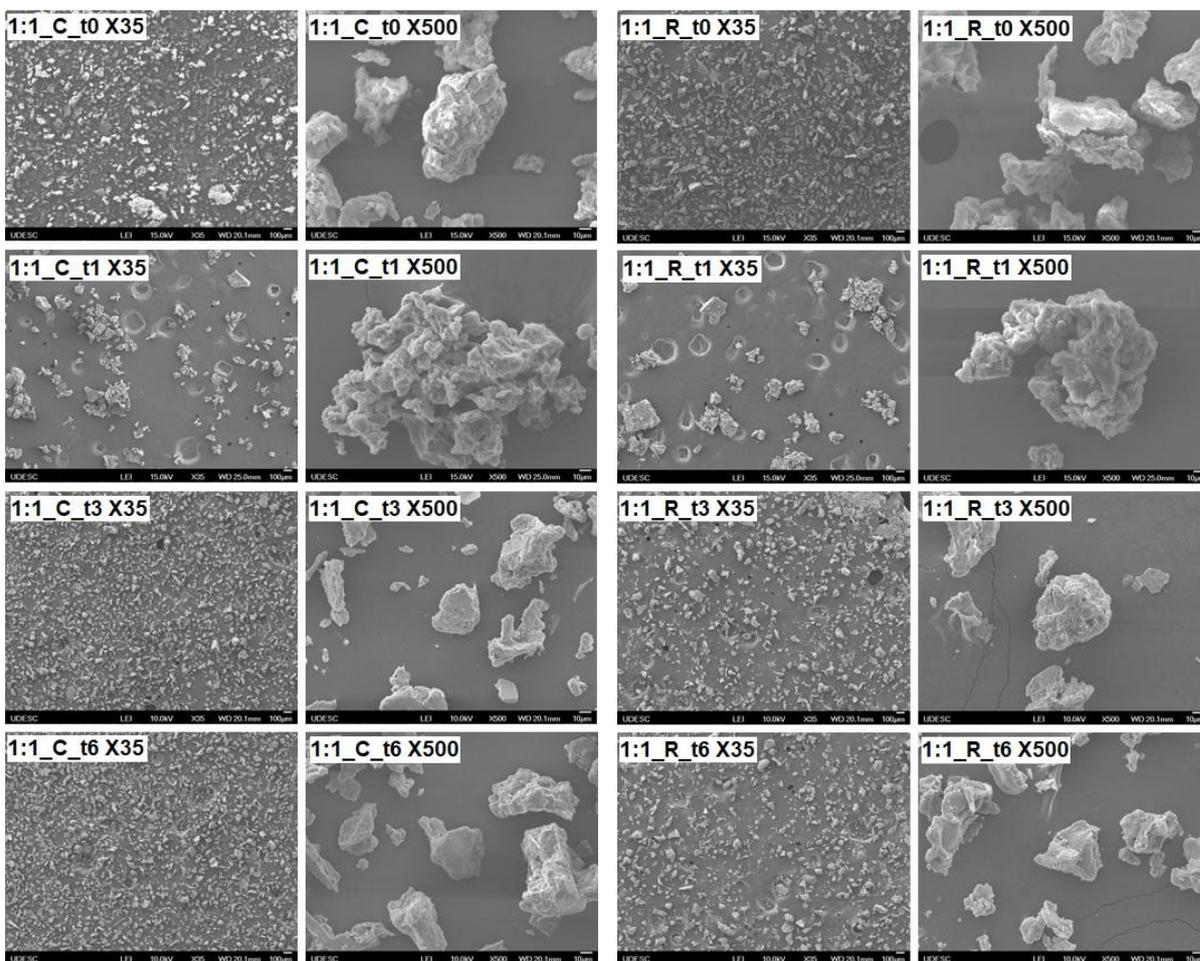
Figura 37: Micrografias obtidas para as DS armazenadas em câmara de envelhecimento - 2:1 (A), 1,5:1 (B) e 1:1 (C) respectivamente.



(B)



(C)



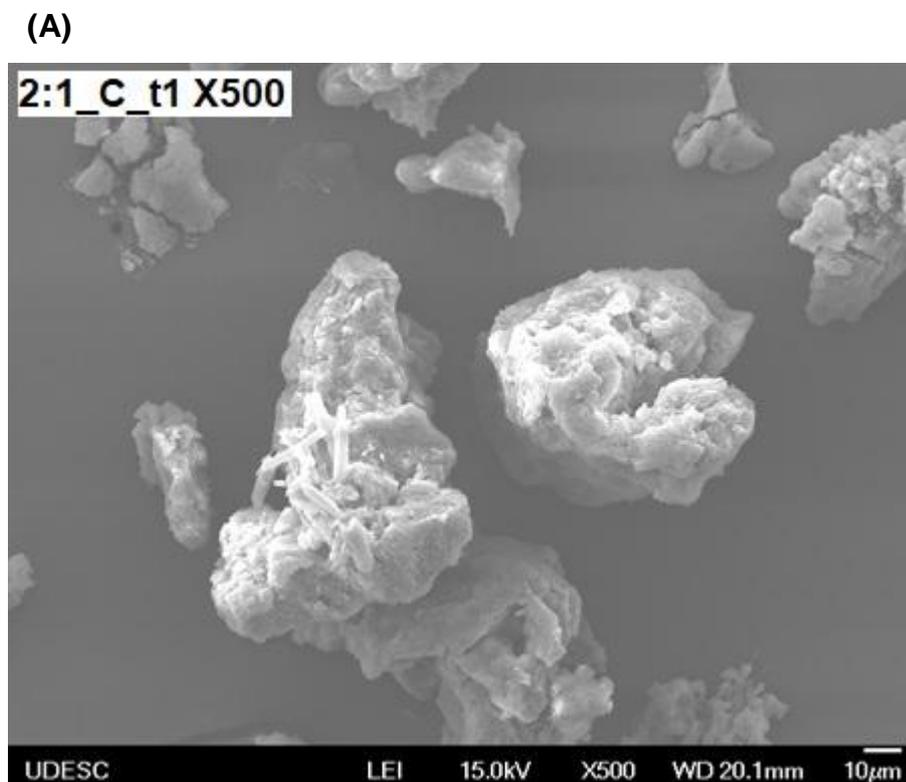
Da mesma maneira que as formulações mantidas em temperatura ambiente, as formulações armazenadas em câmara de envelhecimento, também apresentaram tamanhos de partículas variados com aglomerados.

Sobre o efeito do tipo de congelamento, em concordância aos resultados das amostras em temperatura ambiente novamente ocorreu a diminuição do tamanho de partícula juntamente com aglomerados mais evidentes nas DS em t1, com a diferença de que ambos os congelamentos, dessas amostras, demonstram uma distribuição heterogênea.

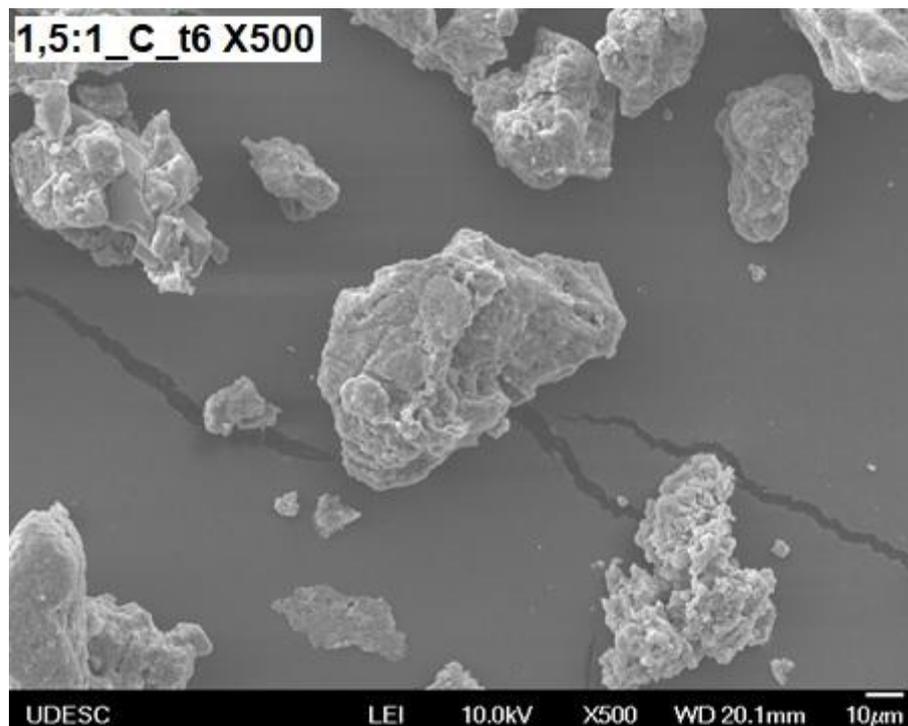
Ao comparar as formulações sobre o tempo de armazenamento, tanto o tamanho de partícula quanto os aglomerados parecem ser mais homogêneos nas amostras t3 e t6 para as proporções 1,5:1 e 1:1 o que sugere influência do tempo de armazenamento e também da proporção “fármaco:polímero” sobre essas amostras.

Da mesma forma ocorrida com as amostras em temperatura ambiente todas as formulações mantidas em câmara de envelhecimento sofreram modificação da morfologia demonstrando maior perfil de baixa cristalinidade que podem ser visualizadas no aumento de 500x. Algumas estruturas em forma de agulha e formato colunar foram encontradas nas amostras em destaque que podem ser mais bem visualizadas na Figura 38 (A) e (B), indicando presença de estrutura cristalina.

Figura 38: Micrografia das amostras 2:1\_C\_t1 (A) e 1,5:1\_C\_t6 (B) com presença de estrutura cristalina no aumento de 500x.



(B)



A presença de estruturas cristalinas (indicadas pelas setas vermelhas) somente nestas duas amostras sem que o mesmo ocorra nas demais com diferentes concentrações de fármaco e que passaram pelos mesmos processos de congelamento e tempo de armazenamento pode indicar uma heterogeneidade da porção analisada, reafirmando o resultado encontrado nas amostras mantidas em temperatura ambiente e nas demais análises.

#### 5.2.10 Síntese da discussão dos resultados em câmara de envelhecimento

Analisando-se, de uma maneira geral, os resultados obtidos por meio das análises realizadas para as amostras de GFB pura e para as formulações de DS com proporções 2:1, 1,5:1 e 1:1 obtidas por meio de congelamento C e R, mantidas em câmara de envelhecimento ao longo de 6 meses pode-se dizer que os parâmetros avaliados exerceram influência de forma distinta sobre as amostras. Na análise visual além dos grumos, houve outra característica visualmente marcante que foi o “amarelamento” principalmente nas amostras de GFB pura e nas formulações de DS com maior concentração de fármaco ao longo do tempo

armazenado, o que sugere degradação/oxidação do fármaco, corroborando com análises anteriores das amostras em temperatura ambiente deste trabalho.

Para as análises de teor, a maioria dos resultados não sofreu influência dos parâmetros analisados, demonstrando perfil semelhante às amostras analisadas em temperatura ambiente, diferenças pontuais foram notadas em amostras 1:1\_t0, o que pode ser atribuído à heterogeneidade das amostras.

Em análise de solubilidade, os resultados das amostras em câmara de envelhecimento se mostraram contrários aos de temperatura ambiente, visto que as amostras de proporção 2:1 e 1,5:1 apresentaram significativas diferenças enquanto a proporção 1:1 não apresentou sofrer tanta influência, sugerindo possibilidade de degradação do fármaco ao longo do tempo.

No perfil de dissolução para as amostras de GFB pura, também diferente das amostras em ambiente, observou-se ED% maior em t0 e t1 e menor em t3 e t6, o que confere possível degradação do fármaco. Já nas amostras de DS, o perfil foi o mesmo daquelas mantidas em temperatura ambiente, onde quanto maior a concentração de fármaco na formulação maior o valor de dissolução, porém não maior que para a GFB pura, na hipótese de que as concentrações teóricas de fármaco utilizadas nas amostras não tenham sido suficientes para alcançar resultados satisfatórios pela possibilidade de heterogeneidade das amostras.

O FTIR mostrou que a GFB pura manteve o conjunto de bandas ao longo do período de experimento sugerindo baixa decomposição. Quanto às amostras, a banda relativa ao grupo carbonila (C=O) em  $1710\text{ cm}^{-1}$ , característica marcante do fármaco, apareceu em todas as DS\_2:1, possivelmente pela concentração de fármaco presente, e não foi identificada em nenhuma DS\_1:1 devido ao encobrimento de bandas mais intensas de outros componentes, características que corroboram com o mesmo perfil de resultados das amostras em ambiente. As DS 1,5:1 diferiram das anteriormente apresentadas em ambiente, pois apresentaram essa banda em amostras do congelamento C em t3 e t6, e ainda, em t0 no congelamento R. Resultados esses que sugerem dificuldade de leitura por pequena proporção de ativo, pode ter sido transformada e possível heterogeneidade da amostra.

Para a análise de TG/DTG, as amostras de GFB pura diferiram das mantidas em ambiente por apresentar aumento de estabilidade do fármaco somente em t6, visto que esse tempo teve início de perda de massa maior que a GFB em t0. Nas

amostras de DS, o início da perda de massa, sobre a proporção “fármaco:polímero” e tempo de armazenamento oscilaram principalmente nas amostras em t1, demonstrando, no geral, mesmo perfil das amostras armazenadas em temperatura ambiente, o que novamente se sugere instabilidade termodinâmica devido à possível recristalização pela possibilidade de “reacomodação” da GFB durante esse primeiro mês de armazenamento. Para a Perda de massa (%), os dois parâmetros de armazenamento (amb e ce) se comportaram da mesma maneira, onde a perda de massa é menor quanto menor a proporção de fármaco. Ainda, verificou-se que o congelamento R proporciona uma menor estabilidade térmica às formulações.

As análises de DSC, em câmara de envelhecimento, apresentaram evento endotérmico próximo aos valores do fármaco em praticamente todas as amostras, exceto em duas amostras com proporção 1:1 reafirmando a possível heterogeneidade já demonstrada nessa proporção. Para entalpia de fusão, as amostras em câmara de envelhecimento demonstraram mesmo perfil das amostras em ambiente, onde 2:1 apresentou maior resultado, possivelmente pela concentração de fármaco nas amostras.

Em DRX, as amostras demonstraram diminuição do grau de cristalinidade do fármaco, também em relação às amostras submetidas ao armazenamento ambiente, visto que as amostras sofreram influência em função de todos os parâmetros analisados, sendo as amostras de DS\_1:1 no congelamento R e nos maiores tempos de armazenamento t3 e t6 favorecidas com a diminuição do grau de cristalinidade do fármaco.

Na análise de MEV, as amostras em câmara de envelhecimento, se comportaram da mesma maneira das amostras em temperatura ambiente apresentando tamanho de partículas variadas, menores se comparadas à GFB pura e com aglomerados, demonstrando maior perfil de baixa cristalinidade. As amostras em t1 demonstraram uma distribuição mais heterogênea, enquanto em t3 e t6 para as proporções 1,5:1 e 1:1 os aglomerados parecem ser mais homogêneos, o que demonstra influência do tempo de armazenamento e proporção “fármaco:polímero” sobre as amostras. Algumas DS apresentaram estruturas cristalinas mais evidentes o que corrobora com os resultados de DSC e DRX, sugerindo heterogeneidade da amostra.

## CONCLUSÃO

As DS contendo GFB obtidas pelo método de liofilização avaliadas sob diferentes parâmetros como proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento, tempo de armazenamento e parâmetro de acondicionamento apresentaram diferenças nas características físico-químicas, visto que as variáveis analisadas exerceram influência de forma distinta sobre as amostras.

Em geral, a determinação do teor de fármaco não apresentou efeitos significativos sob os parâmetros avaliados; as análises de solubilidade e dissolução foram influenciadas de formas distintas possivelmente pela diferença amostral entre lotes das amostras de GFB analisadas entre o presente trabalho e os trabalhos precursores; os resultados de FTIR não demonstraram decomposição do fármaco significando que os grupos funcionais foram mantidos; para TG/DTG a perda de massa acompanhou a proporção “fármaco:polímero”, a maior oscilação ocorreu na proporção 1:1 em t1 por possível “reacomodação” do fármaco no período do primeiro mês de armazenamento, em relação aos parâmetros de acondicionamento avaliados, ambiente e câmara de envelhecimento, não foram demonstradas diferenças; na análise de DSC verificou-se a presença de estrutura cristalina; em DRX houve maior influência da proporção “fármaco:polímero” em função do tempo de armazenamento o que demonstrou amorfização e também cristalinidade parcial; em microscopia eletrônica de varredura (MEV) houve diminuição do tamanho de partícula se comparado com a GFB pura.

As formulações sofreram influências distintas sob todas as variáveis analisadas (proporção “fármaco:polímero”, tipo de congelamento, tempo de armazenamento e parâmetro de acondicionamento).

O conjunto desses resultados corrobora com a possibilidade das DS terem melhor desempenho como moduladores de liberação de fármaco do que aumento da dissolução.

No presente trabalho não foi utilizada a GFB padrão, a amostra solicitada para o estudo foi originária do mesmo fabricante utilizada nos trabalhos precursores a este.

Apesar das formulações terem sofrido influências distintas, a formulação com maior proporção de fármaco submetida ao congelamento R favorece uma

formulação mais estável ao longo do tempo apresentando ter maior potencial promissor no desenvolvimento das DS.

## **RECOMENDAÇÕES**

Considerando os resultados obtidos, sugere-se válida a repetição de alguns processos e análises levando em consideração o teor teórico de fármaco utilizado, bem como o desenvolvimento de um estudo de estabilidade completo englobando a estabilidade de longa duração a qual deve ser desenvolvida e estuda ao longo de 12 meses, conforme preconizado por agências reguladoras, para avaliação mais concisa do comportamento da GFB nas DS.

## REFERÊNCIAS

- ADIBKIA, K. et al. Physicochemical characterization of naproxen solid dispersions prepared via spray drying technology. **Powder Technology**, v. 246, p. 448–455, 2013.
- AIGNER, Z. et al. **Thermoanalytical, FTIR and X-ray studies of Gemfibrozil-cyclodextrin complexes** *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2005.
- AIGNER, Z. et al. DSC, X-ray and FTIR studies of a gemfibrozil/dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex produced by co-grinding. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 57, p. 62–67, 2012.
- ALBERTINI, B. et al. Effect of Aerosil R on the properties of lipid controlled release microparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 100, p. 233–246, 2004.
- AMARAL, T. R.; RODRIGUES, L. B. O.; GOULAN, G. A. C. Padronização dos desenhos utilizados nos processos de blistagem. **Revista do Centro Universitário Newton Paiva**, p. 299–311, 2012.
- AMBRUS, R. et al. Formulation of poorly water-soluble Gemfibrozil applying power ultrasound. **Ultrasonics - Sonochemistry**, v. 19, n. 2, p. 286–291, 2012.
- AMIDON, L. G. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. **CEUR Workshop Proceedings**, v. 1621, n. April 1995, p. 36–43, 1995.
- ANDERSON, B.D. Predicting Solubility/Miscibility in Amorphous Dispersions: It Is Time to Move Beyond Regular Solution Theories. **J. Pharm. Sci.** 107, 24–33, 2018.
- ANVISA. **Consulta Pública nº 453, de 28 de dezembro de 2017**, 2017.
- ASARE-ADDO, K. et al. Triboelectrification and dissolution property enhancements of solid dispersions. **Pharmacy**, p. 39, 2015.
- AULTON, M. E. **Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design**, **Harcourt Publishers Limited**, Second Edition, Leicester, UK, pp. 2-11 e 16, 2002.
- BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutic Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527–2544, 2016.
- BASF. **Technical information - Kollidon® CL-SF**. 2014 Disponível em: <[http://www.rumapel.com.ar/pharma\\_excipientes/ficha\\_tecnica/Kollidon%20CL%20L-F%20CL-SF%20CL-M.pdf](http://www.rumapel.com.ar/pharma_excipientes/ficha_tecnica/Kollidon%20CL%20L-F%20CL-SF%20CL-M.pdf)>. Acesso em: out/2019.

BASF. **Technical information - Kollidon® VA 64**. 2014 Disponível em: <[http://www.rumapel.com.ar/pharma\\_excipientes/ficha\\_tecnica/Kollidon%20VA%2064.pdf](http://www.rumapel.com.ar/pharma_excipientes/ficha_tecnica/Kollidon%20VA%2064.pdf)> Acesso em: out/2019.

BASF. **Technical information – Lutrol® F68**. 2012 Disponível em: <[http://www.rumapel.com.ar/pharma\\_excipientes/ficha\\_tecnica/Kolliphor\\_P\\_Grades.pdf](http://www.rumapel.com.ar/pharma_excipientes/ficha_tecnica/Kolliphor_P_Grades.pdf)>. Acesso em: out/2019.

BORBA, P. A. A. et al. Pharmaceutical approaches involving carvedilol characterization , compatibility with different excipients and kinetic studies. **J Therm Anal Calorim**, v. 115, p. 2507–2515, 2014.

BRAGA, M. B.; LANGER, A.; LEITER, L. A. Recommendations for management of dyslipidemia in high cardiovascular risk patients. **Exp Clin Cardiol**, v. 13, n. 2, p. 71–74, 2008.

CAVALLARI, C.; FINI, A.; CESCHEL, G. Design of Olanzapine/Lutrol Solid Dispersions of Improved Stability and Performances. **Pharmaceutics**, v. 5, p. 570–590, 2013.

CEBALLOS, A. et al. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. **IL Farmaco**, v. 60, p. 913–918, 2005.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug–excipient compatibility screening—Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82–97, 2014.

CHEN, Y. et al. Solid solubility of antilipemic agents and micronization of gemfibrozil in supercritical carbon dioxide. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 52, n. 2, p. 175–182, 2010.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci., Amsterdam**, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001.

DJURIS, J. et al. Effect of composition in the development of carbamazepine hot-melt extruded solid dispersions by application of mixture experimental design. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, p. 232–243, 2013.

ELIKIR, G. D. Oportunidades y desafíos en el manejo de las dislipidemias. **Salud(i)Ciencia**. v.18, p. 62-66, 2010.

FANTON, A. C. **Produção e avaliação de dispersões sólidas de genfibrozila por liofilização: estudo de compatibilidade com os excipientes e caracterização das partículas**. 2015, 75f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos). Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, Santa Catarina, 2015.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. 2v. Brasília: ANVISA, 2010.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6. ed. 2v. Brasília: ANVISA, 2019.

GAMBETTA, J. C.; ARAUJO, M. B.; CHIESA, P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. **Revista Uruguaya Cardiología**, v. 34, n. 3, p. 313–323, 2019.

GARCÍA-ARIETA, A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 65, p. 89–97, 2014.

GIL, E. S. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos, 3ª ed. São Paulo: **Pharmabooks**, p. 512 p. 2010.

GÖKE, K. et al. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 126, p. 40–56, 2017.

GUO, Y.; SHALAEV, E.; SMITH, S. Physical stability of pharmaceutical formulations : solid-state characterization of amorphous dispersions. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 49, p. 137–144, 2013.

GUPTA, S.; SAINI, L. Effect of lyophilization and polymer compositions on solubility of aceclofenac solid dispersions. **Journal of Advanced Pharmacy Education & Research**, v. 2, p. 113–119, 2011.

HASER, A.; ZHANG, F. New Strategies for Improving the Development and Performance of Amorphous Solid Dispersions. **AAPS PharmSciTech**, 19, 978–990, 2018.

HOLANDA, B. B. C. **Estudo termoanalítico e espectroscópico de misturas binárias para obtenção de novos cocristais farmacêuticos de Gemfibrozila e Sinvastatina com diversos coformadores**. 2019, 142f. Pós Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais – UNESP, 2019

HONG, L. **Solid molecular dispersions of itraconazole for enhanced dissolution and controlled drug delivery**. University of Toronto, p. 92f. 2009.

HUANG, Q. et al. Micronization of gemfibrozil by reactive precipitation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 360, p. 58–64, 2008.

HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, p. 8, 2013.

HUI, W.; XIURONG, H.; JINHAO, Z.; SHAOJUN, Q. **Gemfibrozil polymorphism and preparation method thereof**. P. 8, 2009.

HURTUBISE, J. et al. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 18, p. 82, 2016.

JAKUBOWSKA, E.; LULEK J. The application of freeze-drying as a production method of drug nanocrystals and solid dispersions – A review. **Journal of Drug**

**Delivery Science and Technology.** V. 62. p. 102357, 2021.

JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. J. Drug dissolution : significance of physicochemical properties and physiological conditions. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 23–24, p. 1173–1184, 2013.

JANNIN, V.; MUSAKHANIAN, J.; MARCHAUD, D. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p. 734–746, 2008.

JELIC, D. Thermal Stability of Amorphous Solid Dispersions. **Molecules**, v. 26, n. 238, 2021.

JORGE, N. **Embalagens para alimentos.** p. 198, 2013.

JUNYAPRASET, V. B.; MORAKUL, B. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 13–23, 2015.

KADRI, A. et al. Chemical constituents and antioxidant properties of *Rosmarinus officinalis* L . essential oil cultivated from the South-Western of Tunisia. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 29, p. 6502–6508, 2011.

KALRA, K.; JAIN, D. A. Solubilty Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs – Techniques to overcome poor water solubility. **LAP Lambert Academic Publishing.** 144p. 2011.

KASPER, J. C.; FRIESS, W. The freezing step in lyophilization: Physico-chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, n. 2, p. 248–263, 2011.

KASPER, J. C.; WINTER, G.; FRIESS, W. Recent advances and further challenges in lyophilization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 2, p. 162–169, 2013.

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

KIBBE, A.H. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 3. ed. American Pharmaceutical Association, 2000.

KIBBE, A.H. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 6. ed. American Pharmaceutical Association, 2009.

KIM, S. et al. Preparation of Solid Dispersions of a Poorly Water-soluble Drug Using Supercritical Fluid. **KSBB Journal**, v. 24, p. 533–540, 2009.

LACHMAN L.; LIEBERMAN H. A.; KANIG J. L. **Teoria e prática na indústria**

**farmacêutica**. 1 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LAITINEN, R. et al. Theoretical considerations in developing amorphous solid dispersions. In: **Amorphous solid dispersions: theory and practice**. [s.l.] Springer, 2014. p. 56.

LAVRA, Z. M. M. **Incremento da solubilidade e da cinética de dissolução do fármaco efavirenz através da obtenção de misturas binárias amorfas com matrizes poliméricas**. 2016, 255f. – Tese de Doutorado fa Universidade de Toulouse, 2016.

LEE, T. W.-Y. et al. Oral delivery of poorly soluble compounds by supersaturated systems. **Therapeutic Delivery**, v. 2, n. 6, p. 685–690, 2011.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 14, 2000.

LIMA, A. A. N. et al. Solid dispersion systems for increase solubility: cases with hydrophilic polymers in poorly water soluble drugs. **Brazilian Journal of Pharmacy**, v. 92, n. 4, p. 269–278, 2011.

LYRA, M. A. M. et al. Ferramentas analíticas aplicadas à caracterização de complexos de inclusão fármaco-ciclodextrina. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 31, n. 2, p. 117–124, 2010.

MA, J. et al. Photodegradation of gemfibrozil in aqueous solution under UV irradiation: kinetics , mechanism , toxicity , and degradation pathways. **Environmental Science and Pollution Research**. V. 23, n. 100, p. 14294 – 14306, 2016.

MALATAMARY, M. et al. Pharmaceutical nanocrystals : production by wet milling and applications. **Drug Discovery Today**, v. 00, n. 00, 2018.

MANGANELLI, D. et al. Uniformidade de doses de cápsulas de besilato de anlodipino manipuladas em farmácias de Venâncio Aires-RS. **Revista Destaques Acadêmicos**. V. 8, n. 3, p. 177 - 188, 2016.

MARTINAC, A. et al. Gemfibrozil encapsulation and release from microspheres and macromolecular conjugates. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 17, p. 207–216, 2002.

MAULVI, F. A. et al. Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. **Powder Technology**, v. 207, p. 47–54, 2011.

MEDEIROS, G. C. R. **Determinação espectrofotométrica do p K a e desenvolvimento de dispersões sólidas da nova entidade química LPSF / FZ4 : um promissor agente esquistossomicida**. 2013, 145f. – Universidade Federal de Pernambuco, 2013.

MORAIS, A. et al. Freeze-drying of emulsified systems : A review. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 50, p. 102 - 114, 2016.

MOREIRA, M. A. **Produção de dispersões sólidas de Genfibrozila por liofilização: efeito do processo de congelamento e do volume produzido sobre as propriedades do pó**. 2017, 86f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos). Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, Santa Catarina, 2017.

NEWMAN, A. W.; BYRN, S. R. Solid-state analysis of the active pharmaceutical ingredient in drug products. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 19, p. 898–905, 2003.

OLIVEIRA, M. A. DE. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Quim. Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224–1230, 2011.

ORIQUI, L. R. et al. Definição de Shelf Life para produtos químicos - a importância de um guia de estabilidade específico para o segmento. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1869–1874, 2011.

PEREIRA, D. A. C.; FERREIRA, L. A. Blister farmacêutico: a influência da cor e dos tipos de filmes no acondicionamento de medicamentos. **Visão Acadêmica**, v. 17, p. 91–100, 2016.

PINA, M. F. et al. The Influence of Drug Physical State on the Dissolution Enhancement of Solid Dispersions Prepared Via Hot-Melt Extrusion : A Case Study Using Olanzapine. **Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology**, p. 1214–1223, 2014.

QIAN, F. et al. Solution Behavior of PVP-VA and HPMC-AS-Based Amorphous Solid Dispersions and Their Bioavailability Implications. **Pharmaceutical Research**, v. 29, p. 2766–2776, 2012.

QUINTAS, T. T. **RE-DESIGN DO MEDICAMENTO ALLESTRA 20**. 2013, 41f. Monografia de especialização – Universidade Tecnológica do Paraná, 2013.

RANG, H. P. et al. Farmacologia. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2011.

REY, L.; MAY, J. C. **Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products**. v. 206, 2010.

RODRIGUES, L. N. C.; FERRAZ, H. G. Embalagem farmacêutica tipo blister: escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis a umidade. **Revista Analytica**, v. 28, p. 10, 2007.

RODRIGUES, M. et al. Pharmaceutical cocrystallization techniques. Advances and challenges. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 547, n. 1–2, p. 404–420, 2018.

ROSA, E. D.; TSUKADA, M.; FREITAS, L. A. P. Secagem or atomização na industria alimentícia: fundamentos e aplicações. **Labmaq do Brasil**, p. 12, 2006.

ROSE, A. A.; KAIALY, W. Improved tableting behavior of paracetamol in the presence of polyvinylpyrrolidone additive: Effect of mixing conditions. **Particuology**, p. 10, 2018.

ROTLLAN, N. et al. Differential effects of gem fi brozil and feno fi brate on reverse cholesterol transport from macrophages to feces in vivo. **BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1811, n. 2, p. 104–110, 2011.

SAMI, F.; PHILI, B.; PATHAK, K. Effect of Auxiliary Substances on Complexation Efficiency and Intrinsic Dissolution Rate of Gemfibrozil –  $\beta$  -CD Complexes. **AAPS Pharm Sci Tech**, v. 11, n. 1, 2010.

SATHISARAN, I.; DALVI, S. V. Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 108, 2018.

SBC. Carta do Rio propõe estratégia mundial para redução de mortes por doenças do coração. In: **Jornal SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia** v. 125p. 5–6, 2012.

SBC. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 109, p. 92, 2017.

SBC. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular. In: **Jornal SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia**. p. 1–105, 2019.

SHAH, B.; KAKUMANU, V. K.; BANSAL, A. K. Analytical Techniques for Quantification of Amorphous / Crystalline Phases in Pharmaceutical Solids. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 95, n. 8, p. 1641–1665, 2006.

SILVA, K. E. R. et al. Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 30, n. 2, p. 1–8, 2009.

SILVA, D. A. K. Compatibility study between Gemfibrozil and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2021.

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X. e KIEMLE, D.J. Spectrometric Identification of Organic Compounds , 7<sup>a</sup> ed.; John Wiley and Sons : Hoboken, NJ , 2005.

SONG, C. K.; YOON, I.; KIM, D. Poloxamer-based solid dispersions for oral delivery of docetaxel : Differential effects of F68 and P85 on oral docetaxel bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 507, n. 1–2, p. 102–108, 2016.

SOUTO, P. F. C.; LIMA, A. C.; CHAUD, M. V. **Avaliação da solubilidade do Fluconazol em dispersões sólidas obtidas por técnica de co-precipitação**. 16<sup>o</sup> Congresso de Iniciação Científica. **Anais**, 2008.

STINGHEL, M. L. **Avaliação de embaçagens primárias para comprimidos de Cloridrato de Metformina 850mg através de estudos de estabilidade**. 2014, 43f –

Monografia – Fundação Oewaldo Cruz, 2014

STUART, B. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons, 2004.

SZAFRANIEC-SZCZ, J. et al. How Does the Addition of Kollidon® VA64 Inhibit the Recrystallization and Improve Ezetimibe Dissolution from Amorphous Solid Dispersions. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 147, 2021.

SZUTS, A. et al. Applicability of sucrose laurate as surfactant in solid dispersions prepared by melt technology. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 410, p. 107–110, 2011.

TANG, X. C.; PIKAL, M. J. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals : Practical Advice. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 2, p. 10, 2004.

TEJA, S. B. et al. Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions. **J. Excipients and Food Chem.**, v. 4, n. September, p. 70–94, 2013.

TELANG C., MUJUMDAR S., MATHEW M. Improved physical stability of amorphous state through acid base interactions. **J Pharm Sci**; 98:2149–59, 2009.

TRAN, P. et al. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 132, p. 1–26, 2019.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. **F.D.A**, p. 17, 1997.

VANDANA, K. R. et al. An overview on in situ micronization technique – An emerging novel concept in advanced drug delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2013.

VARGAS, M. R. W.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F. A. L. M. Strategies used for to improve aqueous solubility of simvastatin : a systematic review. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 33, n. 4, p. 497–507, 2012.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23/24, p. 8, 2007.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, p. 51–64, 2010.

VILLAR, A. M. S. et al. Design and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery systems ( SNEDDS ) for enhanced dissolution of gemfibrozil. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 431, n. 1–2, p. 161–175, 2012.

VO, C. L.; PARK, C.; LEE, B. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, p. 799–813, 2013.

WEUTS, I. et al. Phase behaviour analysis of solid dispersions of loperamide and two structurally related compounds with the polymers PVP-K30 and PVP-VA64. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, p. 375–385, 2004.

WHO. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products; WHO Technical Report Series; **World Health Organization**: Geneva, Switzerland, 2009; Volume 953, pp. 87–123.

WHO. World Health Statistics. In: **World Health Organization**, 2018.

WYTTEBACH, N. et al. Miniaturized screening of polymers for amorphous drug stabilization ( SPADS ): Rapid assessment of solid dispersion systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. V. 84, n. 3, p. 583 - 598, 2013.

YOSHIOKA, S.; STELLA, VJ. Stability of Drugs and Dosage Forms. New York: **Kluwer Academic Publishers**; 2002.

YU, D. et al. Electrospun amorphous solid dispersions of poorly water-soluble drugs : A review. **Journal of Controlled Release**, v. 292, n. August, p. 91–110, 2018.

ZARMPPI, P. et al. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 111, p. 1–15, 2017.

ZECEVIC, D. E. et al. Site specific solubility improvement using solid dispersions of HPMC-AS / HPC SSL – Mixtures. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, n. April, p. 1–7, 2014.

ZHU, Q.; HARRIS, M. T.; TAYLOR, L. S. Modification of Crystallization Behavior in Drug/Polyethylene Glycol Solid Dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, p. 546–553, 2012.

ZOGRAFI, G.; NEWMAN, A. Interrelationships Between Structure and the Properties of Amorphous Solids of Pharmaceutical Interest. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–23, 2016.

## APÊNDICES

Tabela A.1

Amostra	Solubilidade da GFB (mg L <sup>-1</sup> )*
GFB	1118,12 ± 3,03
GFB_t1	1117,25 ± 9,55
GFB_t3	1118,61 ± 19,65
GFB_t6	1111,20 ± 20,93
2:1_C_t0	1164,16 ± 42,33
2:1_C_t1	1184,66 ± 26,64
2:1_C_t3	1158,73 ± 21,76
2:1_C_t6	1172,19 ± 25,49
2:1_R_t0	1150,21 ± 22,14
2:1_R_t1	1147,87 ± 23,84
2:1_R_t3	1126,39 ± 77,78
2:1_R_t6	1148,86 ± 35,63
1,5:1_C_t0	1177,00 ± 50,48
1,5:1_C_t1	1171,33 ± 56,00
1,5:1_C_t3	1178,73 ± 52,52
1,5:1_C_t6	1171,08 ± 48,23
1,5:1_R_t0	1150,21 ± 22,14
1,5:1_R_t1	1192,19 ± 33,63
1,5:1_R_t3	1179,72 ± 38,12
1,5:1_R_t6	1182,07 ± 27,32
1:1_C_t0	1212,56 ± 20,01
1:1_C_t1	1198,61 ± 35,37
1:1_C_t3	1204,04 ± 21,49
1:1_C_t6	1194,16 ± 26,63
1:1_R_t0	1209,47 ± 38,40
1:1_R_t1	1210,34 ± 14,80
1:1_R_t3	1190,83 ± 33,62
1:1_R_t6	1182,56 ± 32,51

\*Resultados expressos como média ± DP.

Tabela A.2

<b>Amostra</b>	<b>Solubilidade da GFB (mg L<sup>-1</sup>)*</b>
GFB	1118,12 ± 3,03
GFB_t1	1157,13 ± 18,72
GFB_t3	1180,71 ± 16,04
GFB_t6	1185,15 ± 18,29
2:1_C_t0	1164,16 ± 42,33
2:1_C_t1	1217,74 ± 40,58
2:1_C_t3	1298,36 ± 43,27
2:1_C_t6	1308,73 ± 28,10
2:1_R_t0	1150,21 ± 22,14
2:1_R_t1	1261,33 ± 107,14
2:1_R_t3	1277,62 ± 37,70
2:1_R_t6	1277,13 ± 23,80
1,5:1_C_t0	1177,00 ± 50,48
1,5:1_C_t1	1274,66 ± 79,45
1,5:1_C_t3	1282,31 ± 45,39
1,5:1_C_t6	1292,56 ± 17,51
1,5:1_R_t0	1166,26 ± 48,32
1,5:1_R_t1	1231,20 ± 35,59
1,5:1_R_t3	1239,97 ± 80,20
1,5:1_R_t6	1282,31 ± 19,68
1:1_C_t0	1212,56 ± 20,01
1:1_C_t1	1236,02 ± 16,53
1:1_C_t3	1258,24 ± 17,30
1:1_C_t6	1260,83 ± 38,06
1:1_R_t0	1209,47 ± 38,40
1:1_R_t1	1224,10 ± 51,00
1:1_R_t3	1265,89 ± 13,60
1:1_R_t6	1262,31 ± 33,85

\*Resultados expressos como média ± DP.

Figura A.3

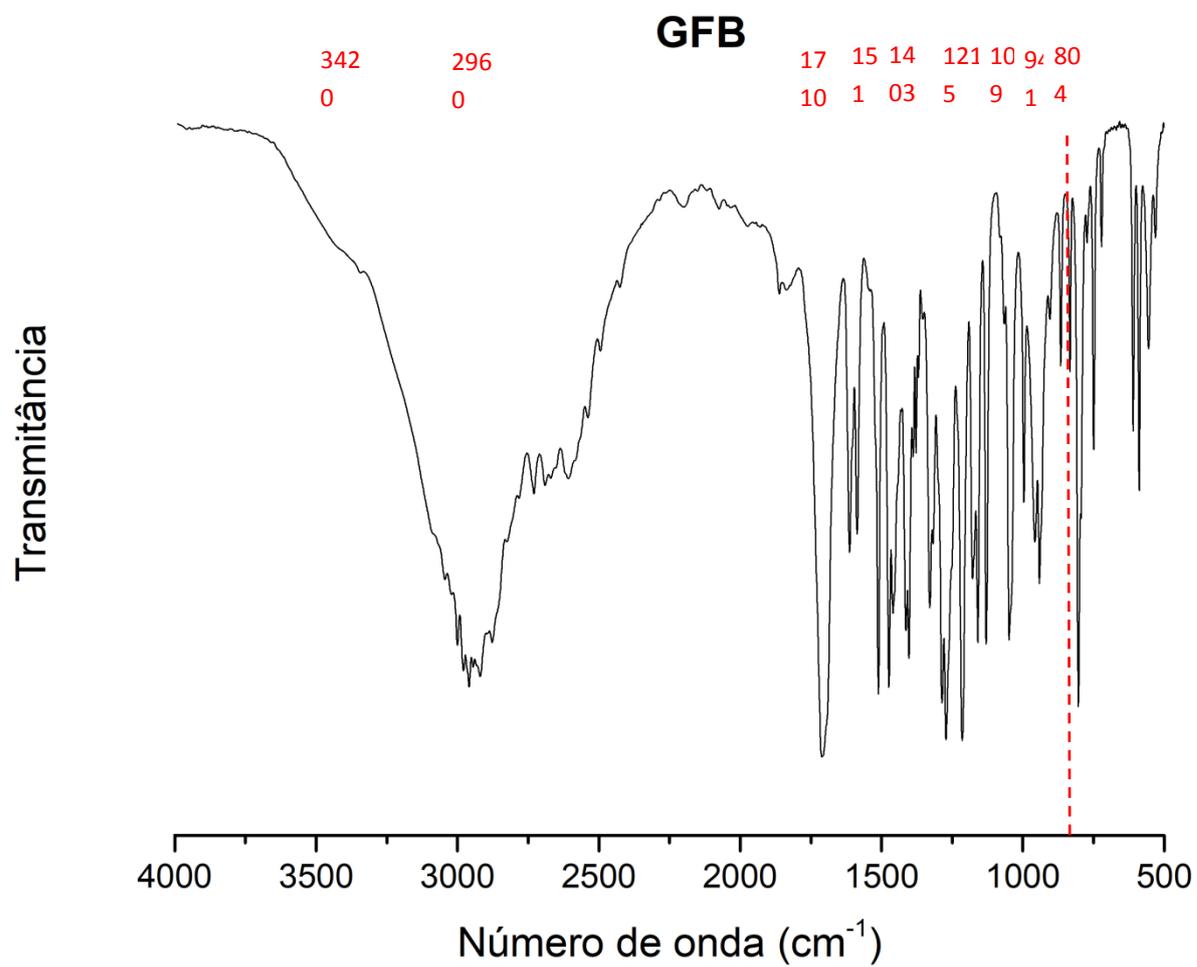


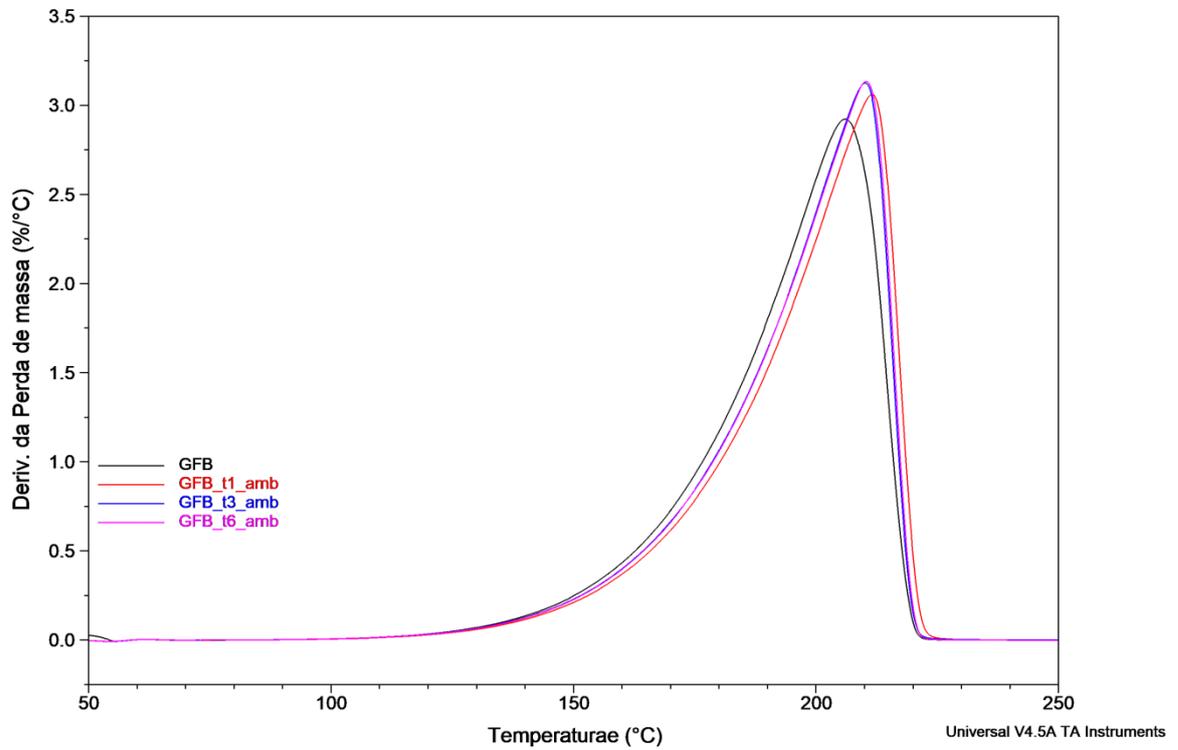
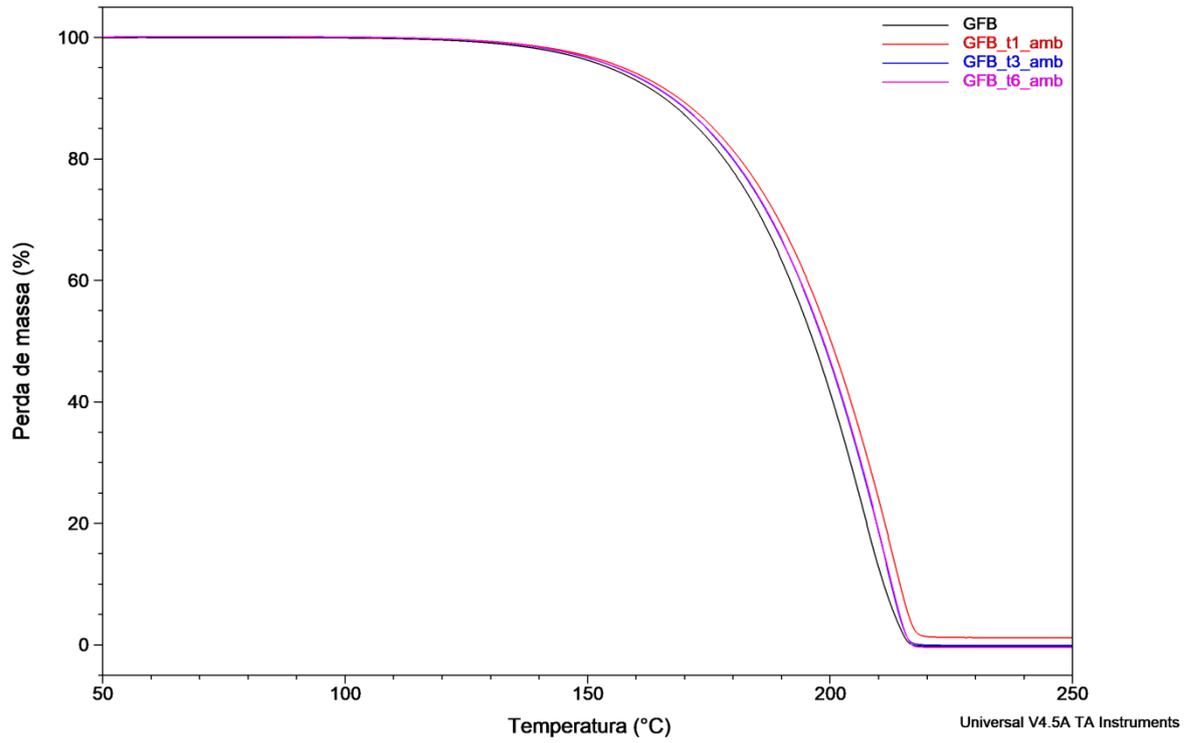
Tabela A.4

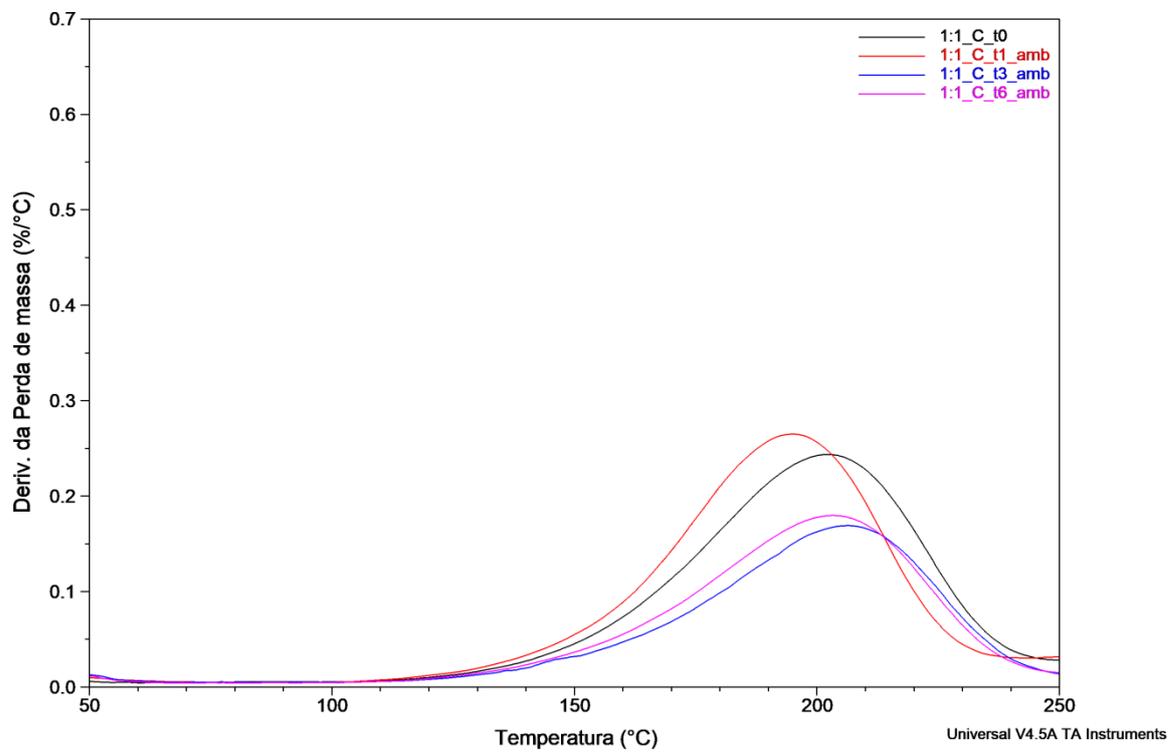
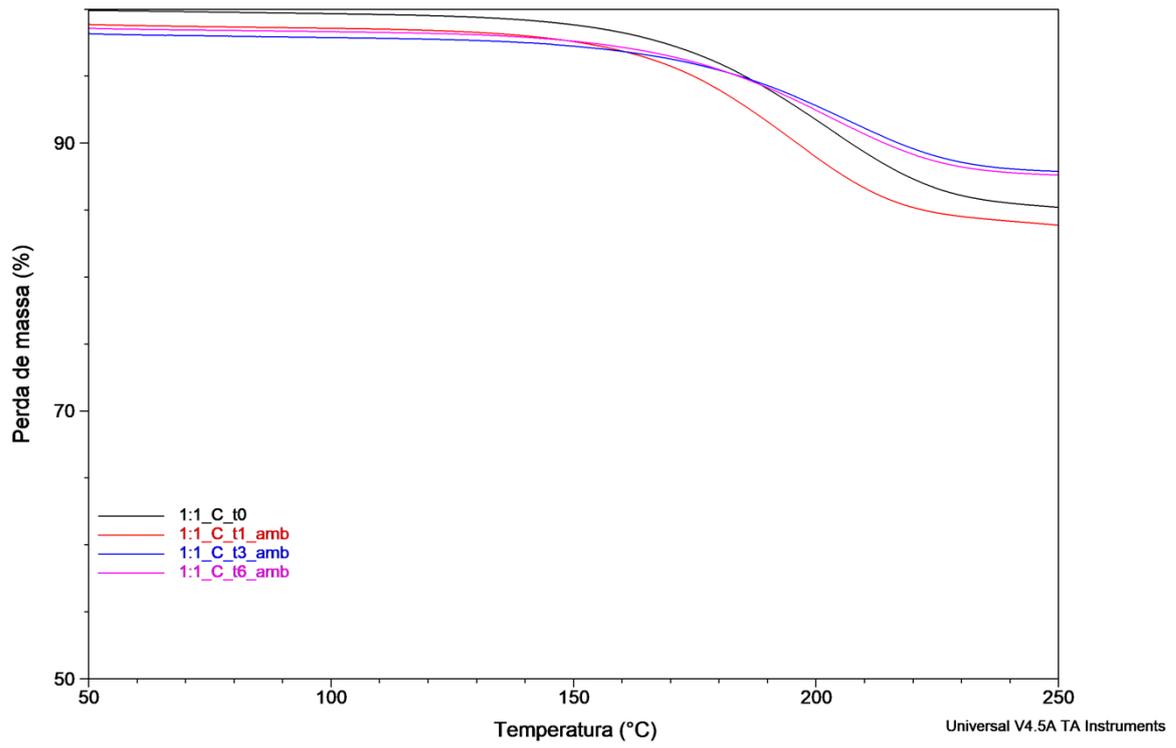
<b>Amostra</b>	<b>Estiramento de ligações C-H em cadeias aromáticas</b>	<b>Estiramento de ligações C=O com H</b>	<b>Vibração do anel aromático</b>	<b>Flexão C-H fora do plano do anel</b>
GFB	2960	1710	1511	804
GFB_t1	2960	1710	1511	804
GFB_t3	2960	1709	1511	804
GFB_t6	2960	1710	1511	804
2:1_C_t0	---	1702	1510	804
2:1_C_t1	2958	1710	1511	803
2:1_C_t3	2958	1709	1511	803
2:1_C_t6	2958	1709	1511	804
2:1_R_t0	2957	1708	1510	804
2:1_R_t1	2958	1708	1510	804
2:1_R_t3	2958	1710	1511	803
2:1_R_t6	2958	1710	1511	803
1,5:1_C_t0	---	---	1510	804
1,5:1_C_t1	---	---	1510	804
1,5:1_C_t3	---	---	1511	803
1,5:1_C_t6	---	---	1511	804
1,5:1_R_t0	---	1704	1510	802
1,5:1_R_t1	---	1704	1510	804
1,5:1_R_t3	2956	1709	1511	803
1,5:1_R_t6	---	---	1510	803
1:1_C_t0	---	---	1510	804
1:1_C_t1	---	---	1509	803
1:1_C_t3	---	---	1509	803
1:1_C_t6	---	---	1511	804
1:1_R_t0	---	---	1510	804
1:1_R_t1	---	---	1510	803
1:1_R_t3	---	---	1510	804
1:1_R_t6	---	---	1510	803

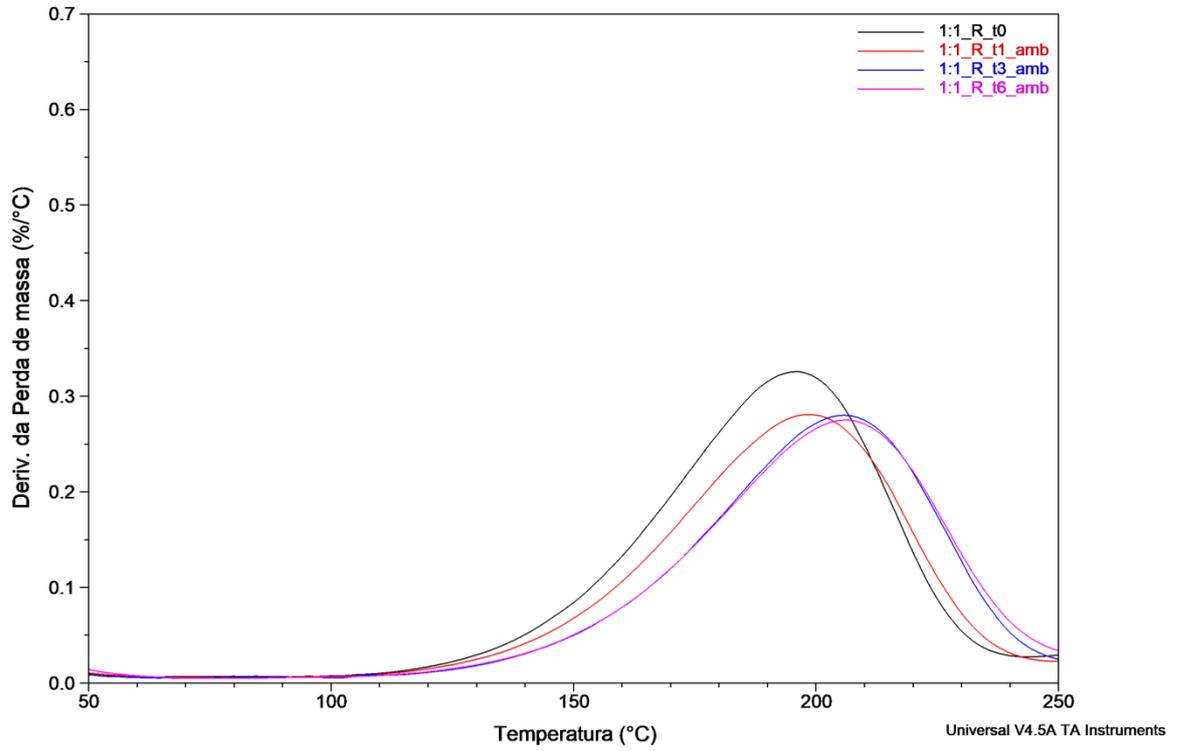
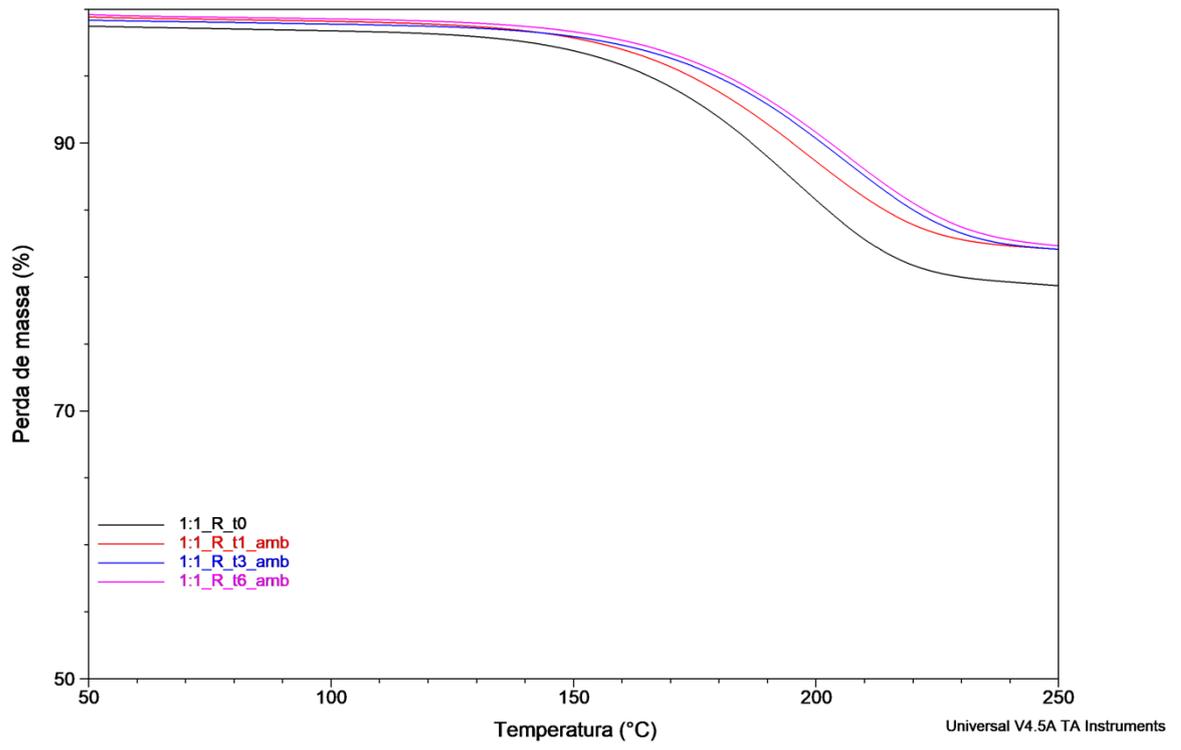
Tabela A.5

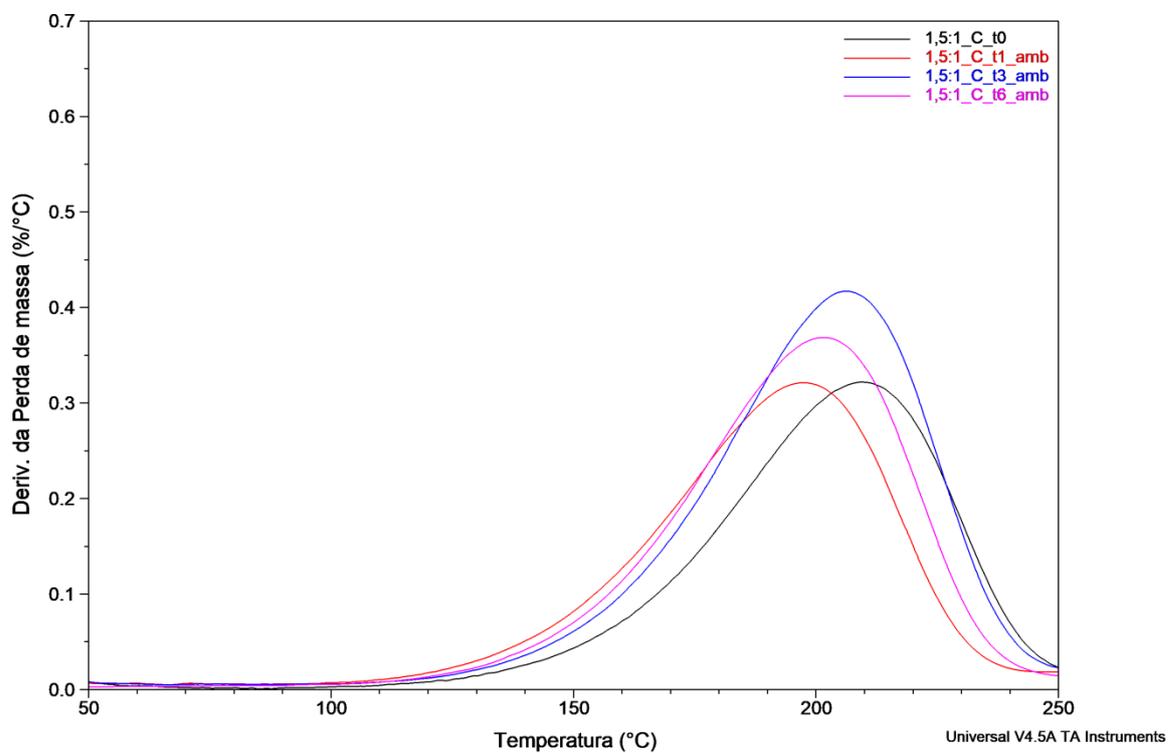
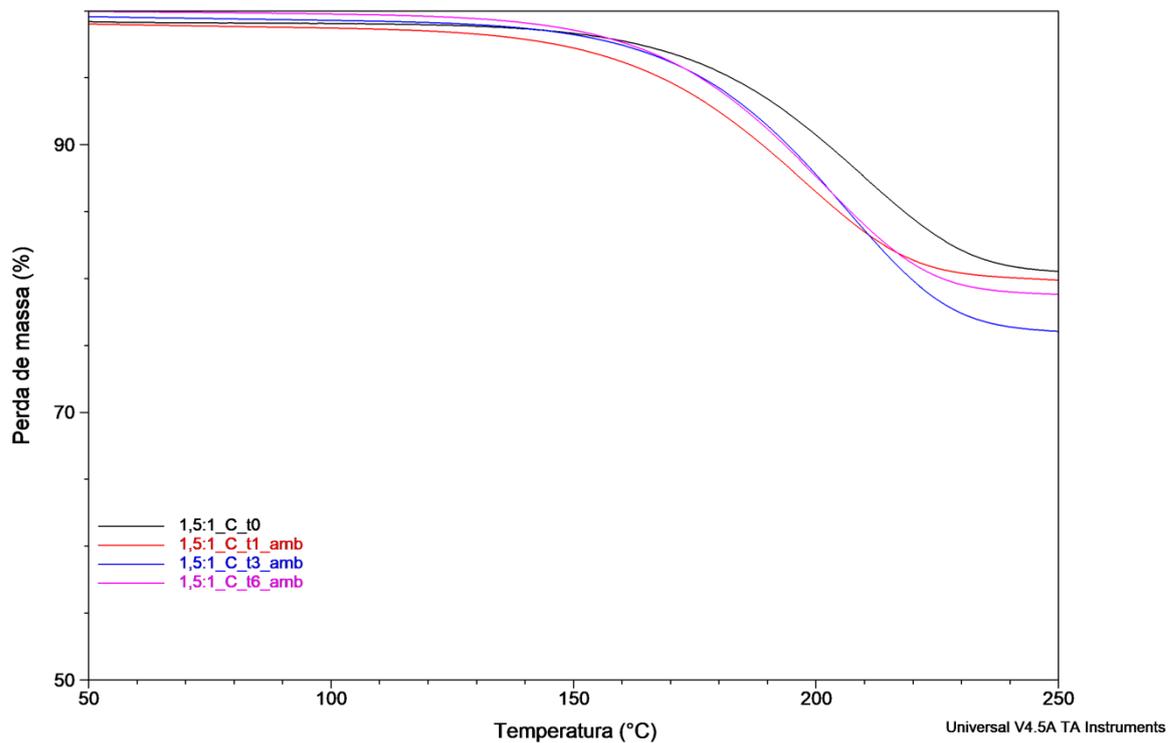
Amostra	Estiramento de ligações C-H em cadeias aromáticas	Estiramento de ligações C=O com H	Vibração do anel aromático	Flexão C-H fora do plano do anel
GFB	2960	1710	1511	804
GFB_t1	2960	1710	1511	804
GFB_t3	2960	1710	1511	804
GFB_t6	2959	1710	1511	804
2:1_C_t0	---	1704	1510	804
2:1_C_t1	2958	1708	1510	804
2:1_C_t3	2958	1710	1510	804
2:1_C_t6	2958	1710	1511	803
2:1_R_t0	2958	1705	1510	804
2:1_R_t1	2958	1708	1510	804
2:1_R_t3	2958	1709	1511	803
2:1_R_t6	2958	1709	1511	803
1,5:1_C_t0	---	---	1510	804
1,5:1_C_t1	---	---	1510	804
1,5:1_C_t3	2958	1709	1511	803
1,5:1_C_t6	2955	1710	1511	804
1,5:1_R_t0	---	1704	1510	804
1,5:1_R_t1	---	---	1510	803
1,5:1_R_t3	---	---	1510	804
1,5:1_R_t6	---	---	1510	803
1:1_C_t0	---	---	1510	804
1:1_C_t1	---	---	1510	804
1:1_C_t3	---	---	1510	804
1:1_C_t6	---	---	1510	804
1:1_R_t0	---	---	1510	804
1:1_R_t1	---	---	1510	804
1:1_R_t3	---	---	1510	803
1:1_R_t6	---	---	1510	804

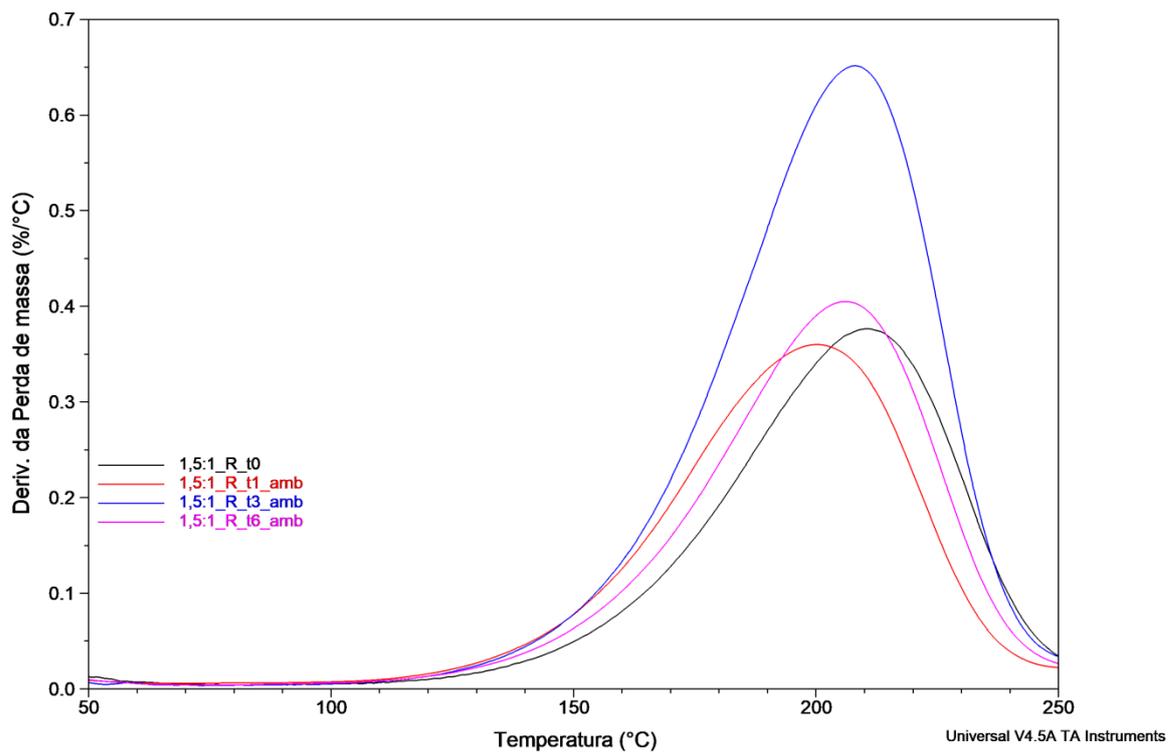
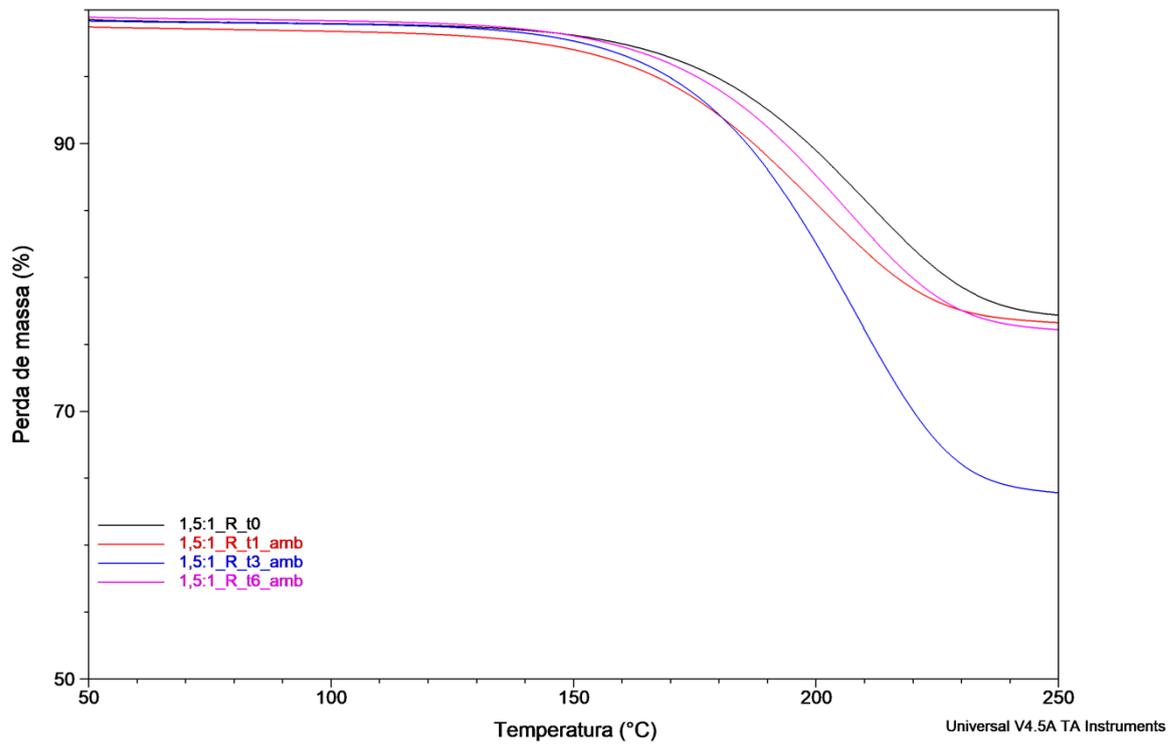
Figura A.6

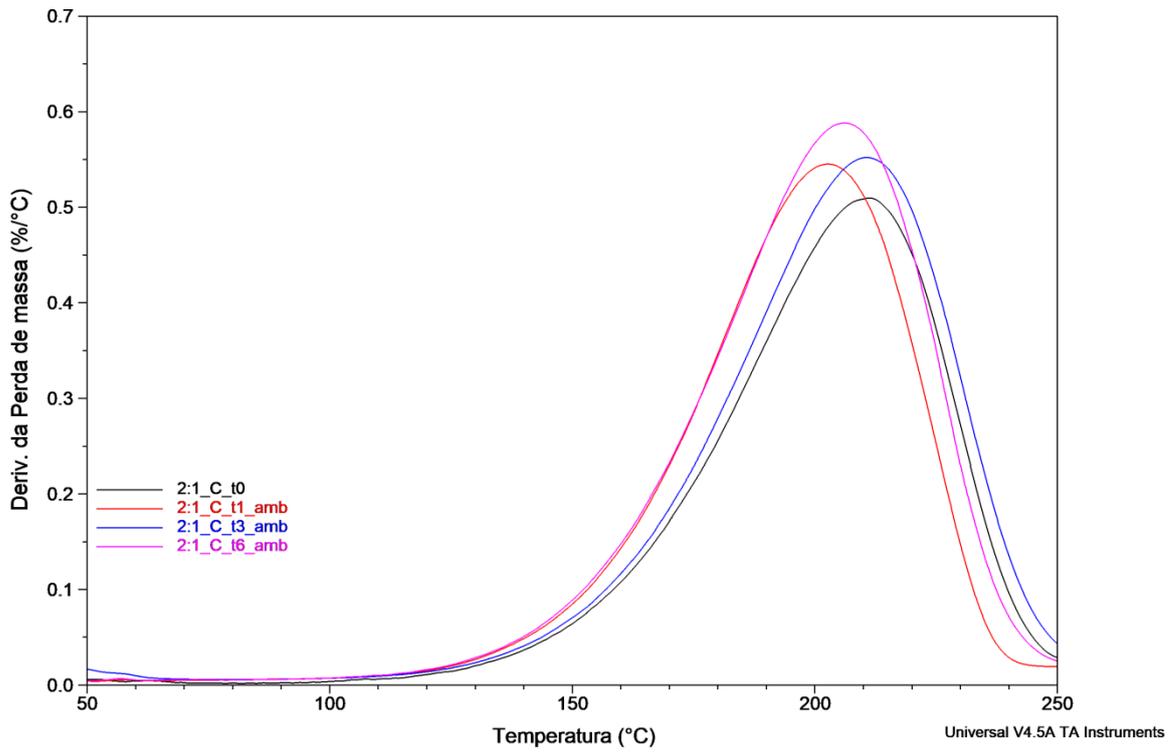
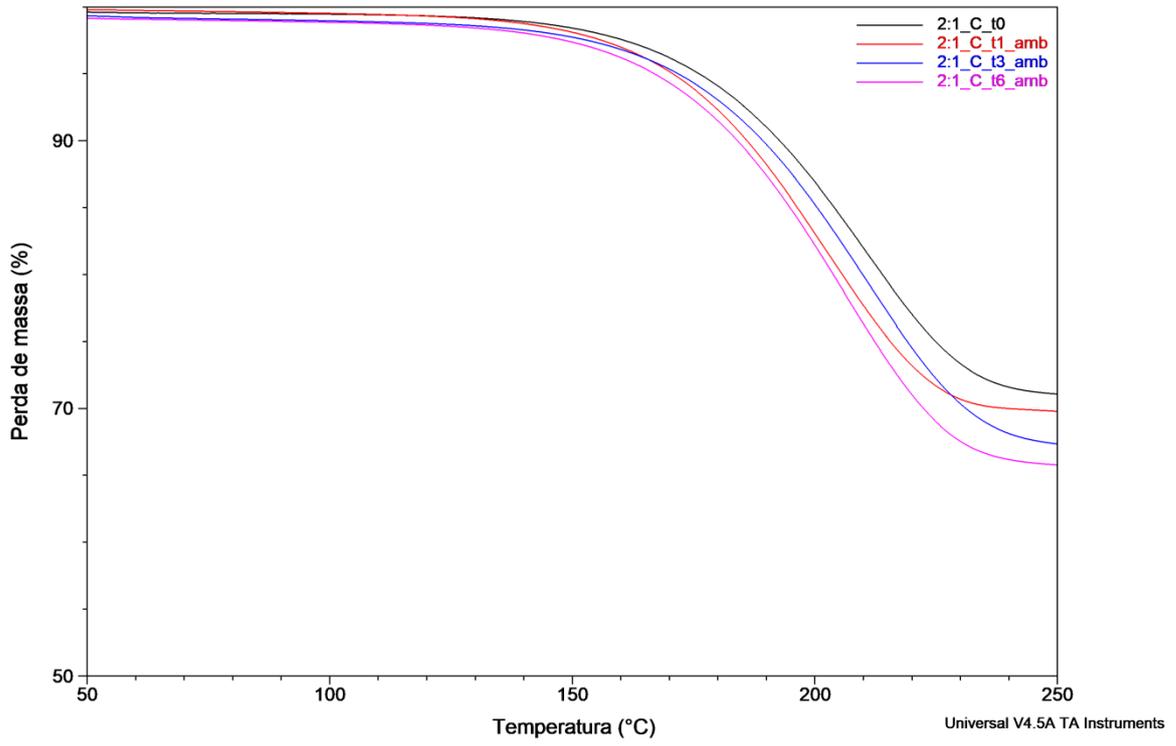












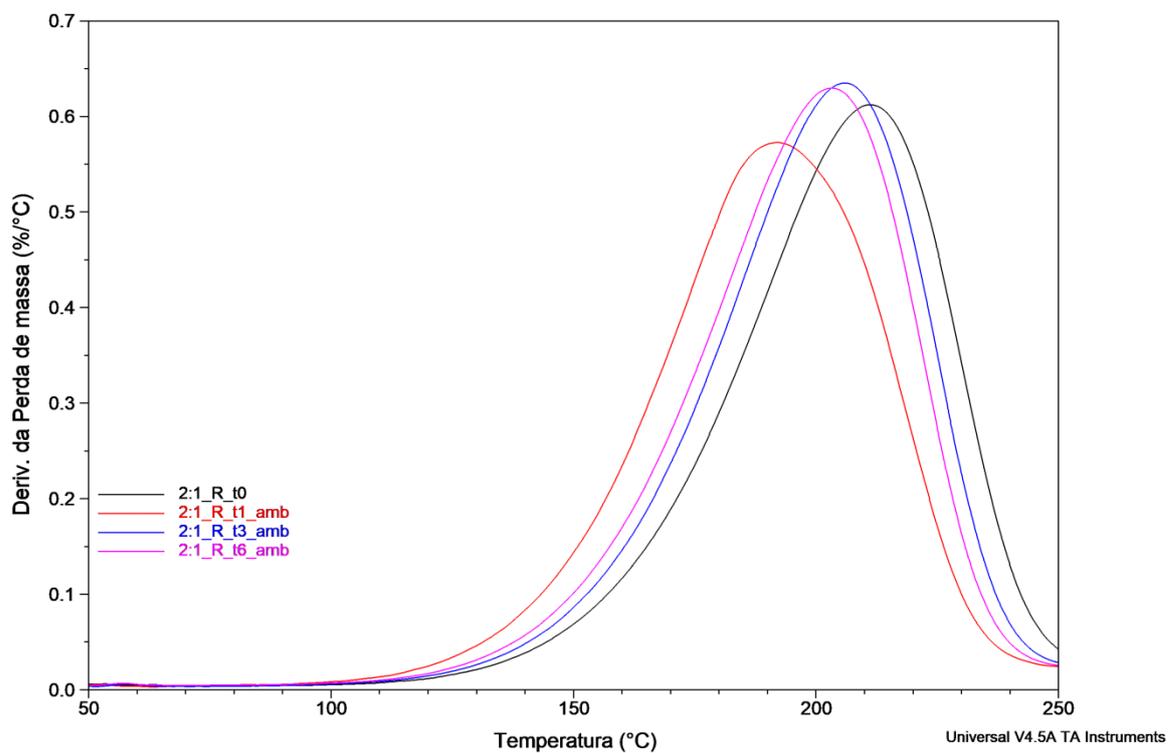
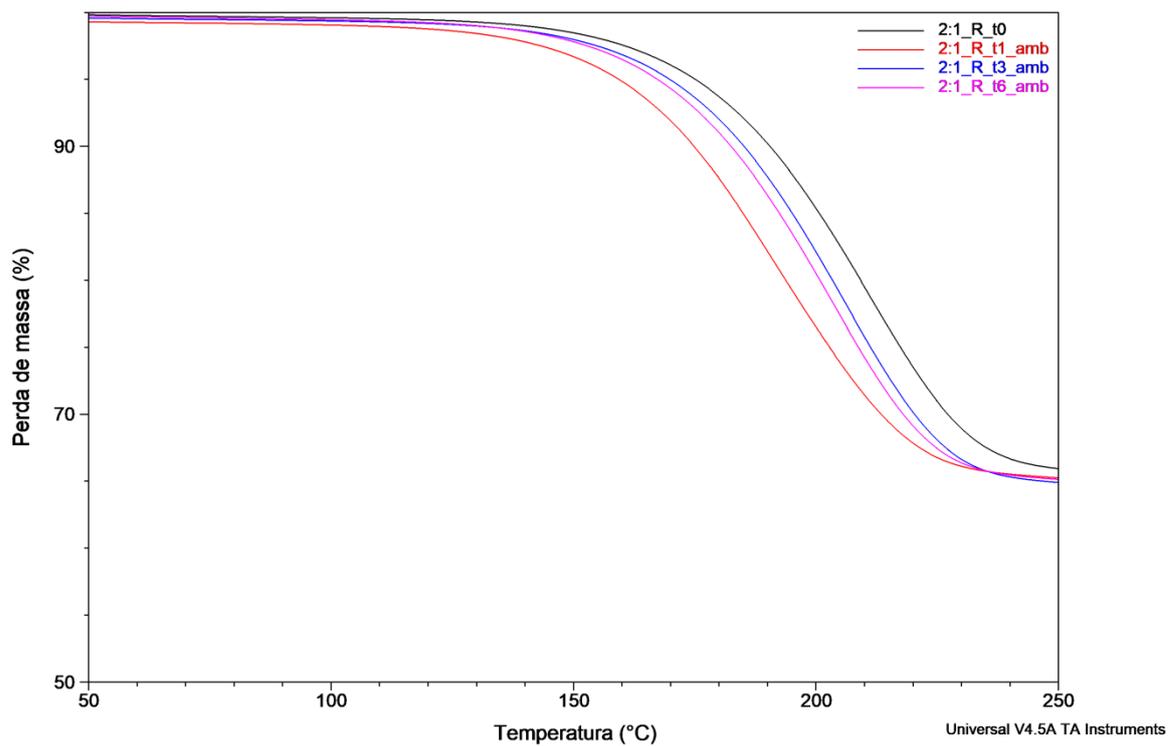
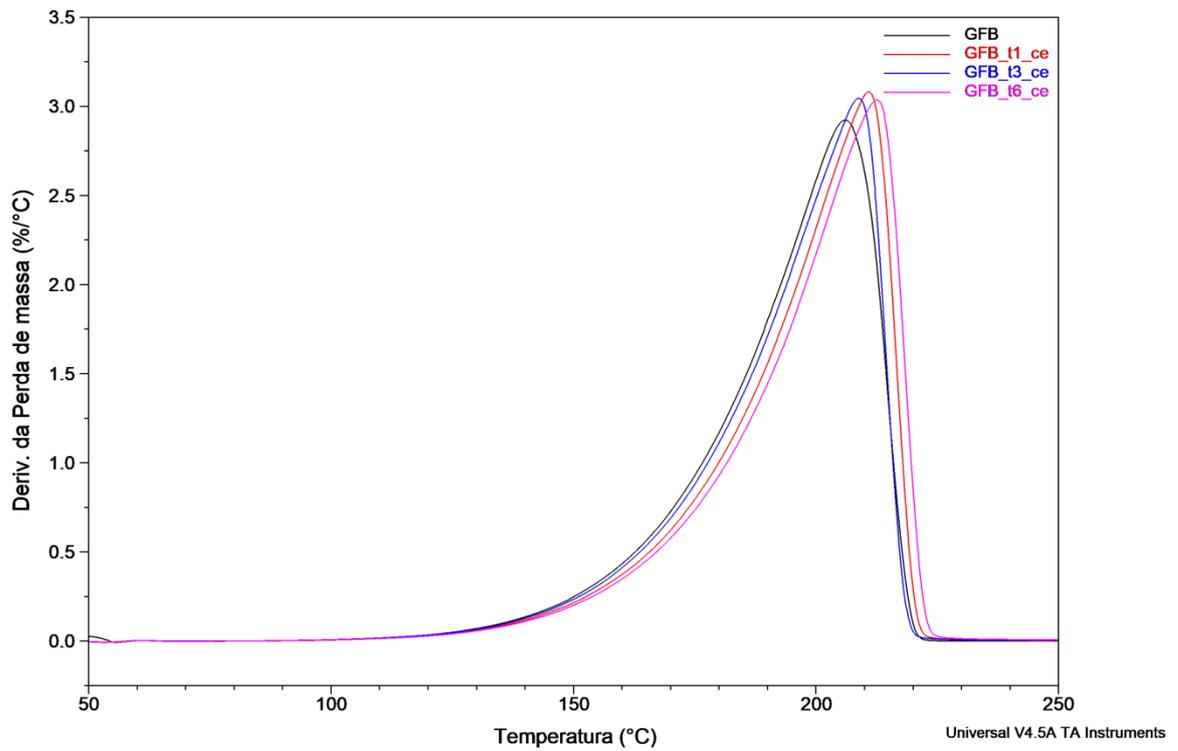
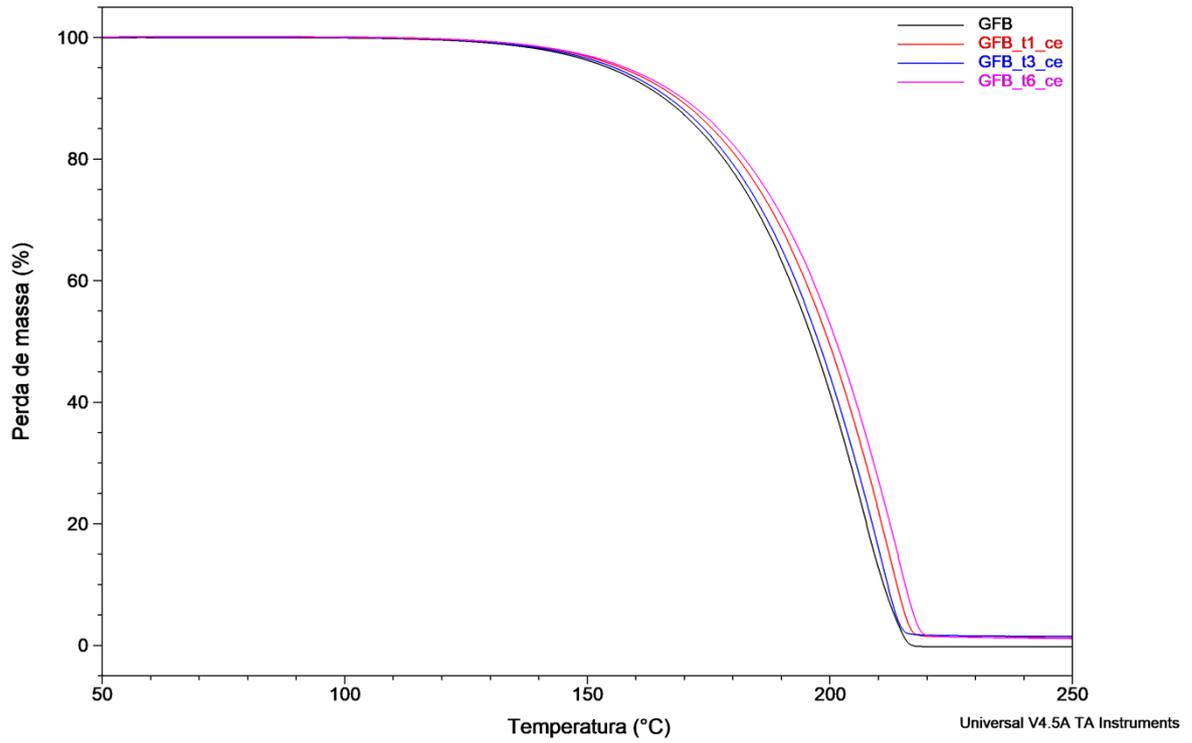
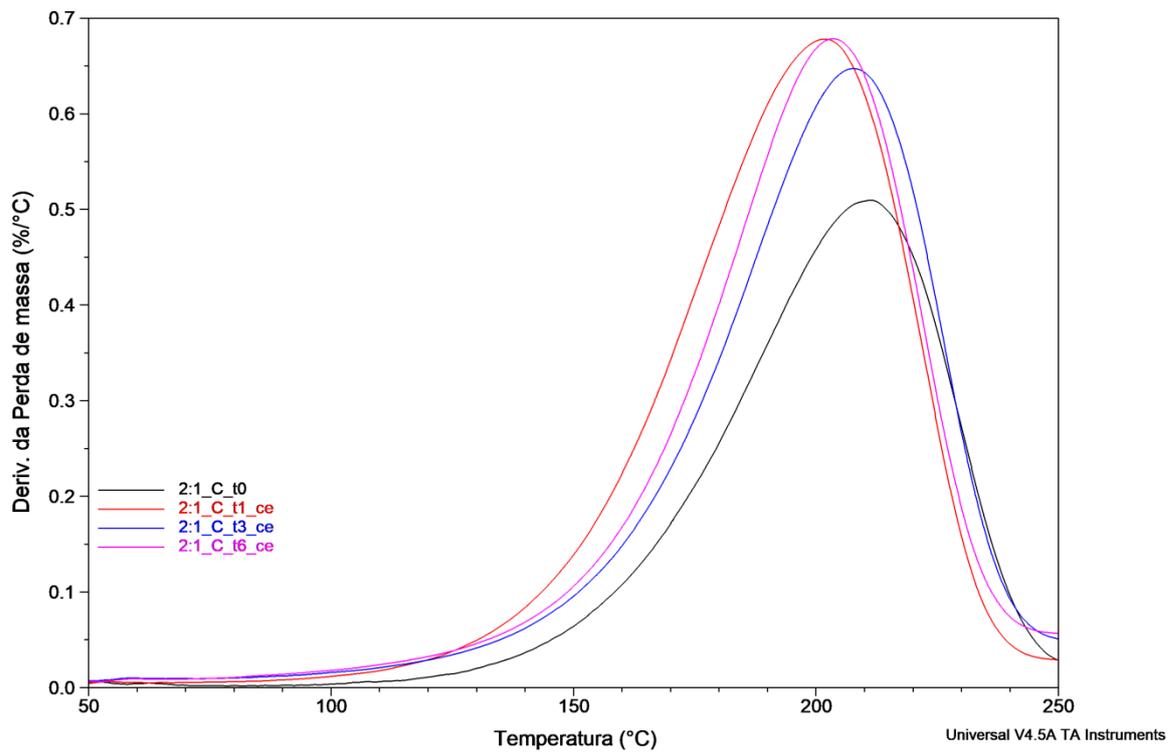
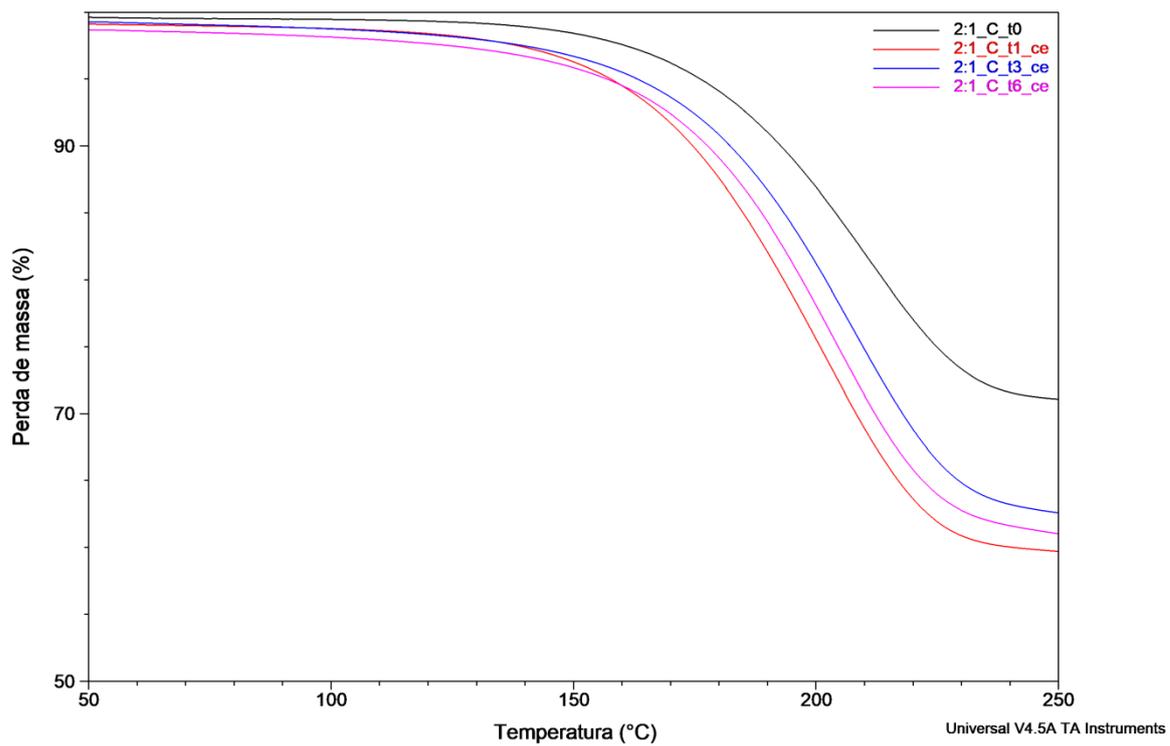


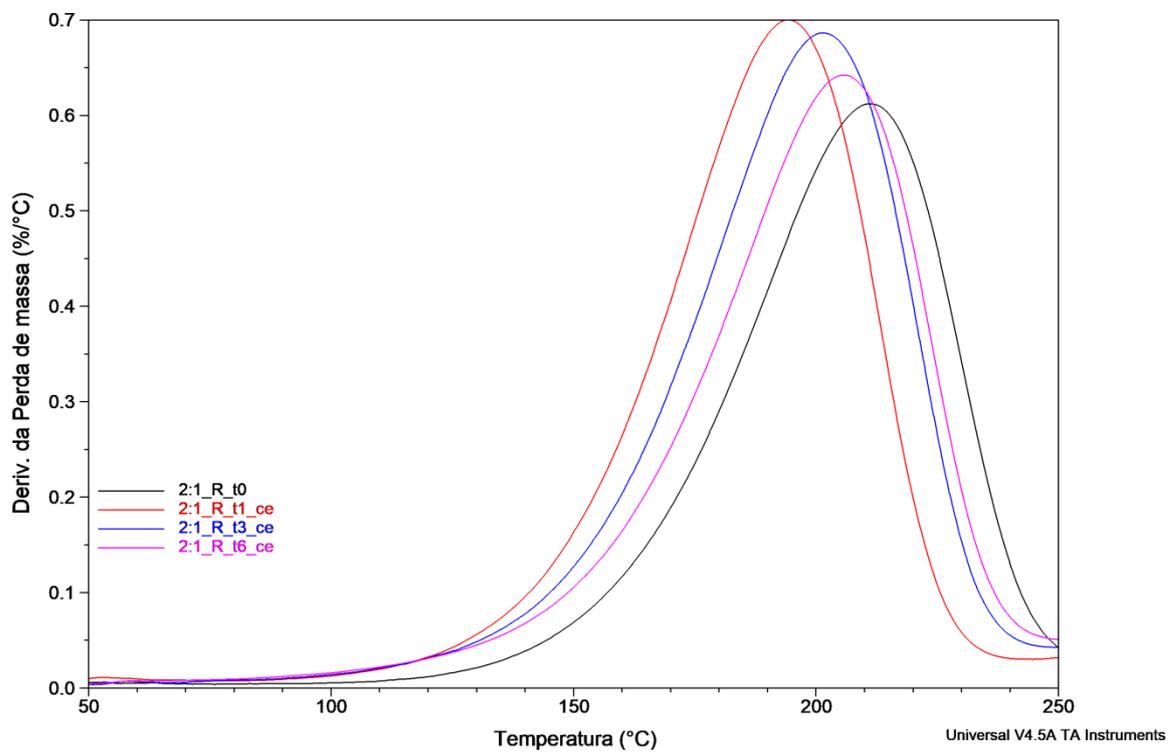
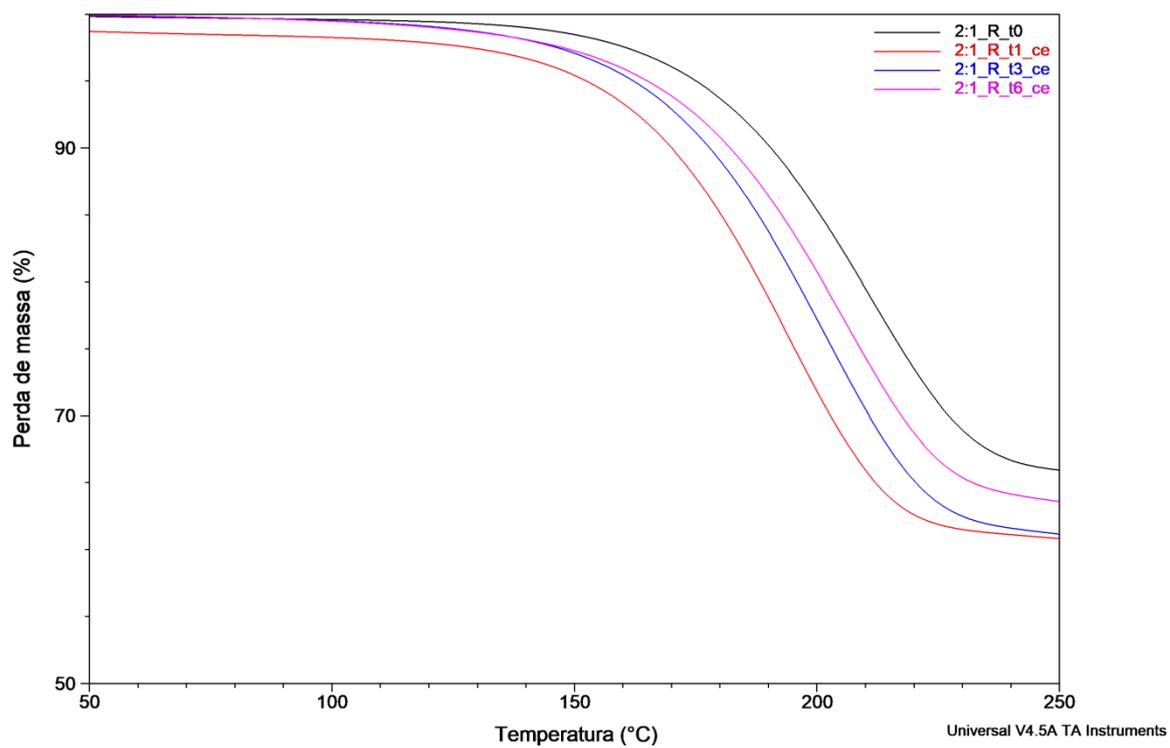
Tabela A.7

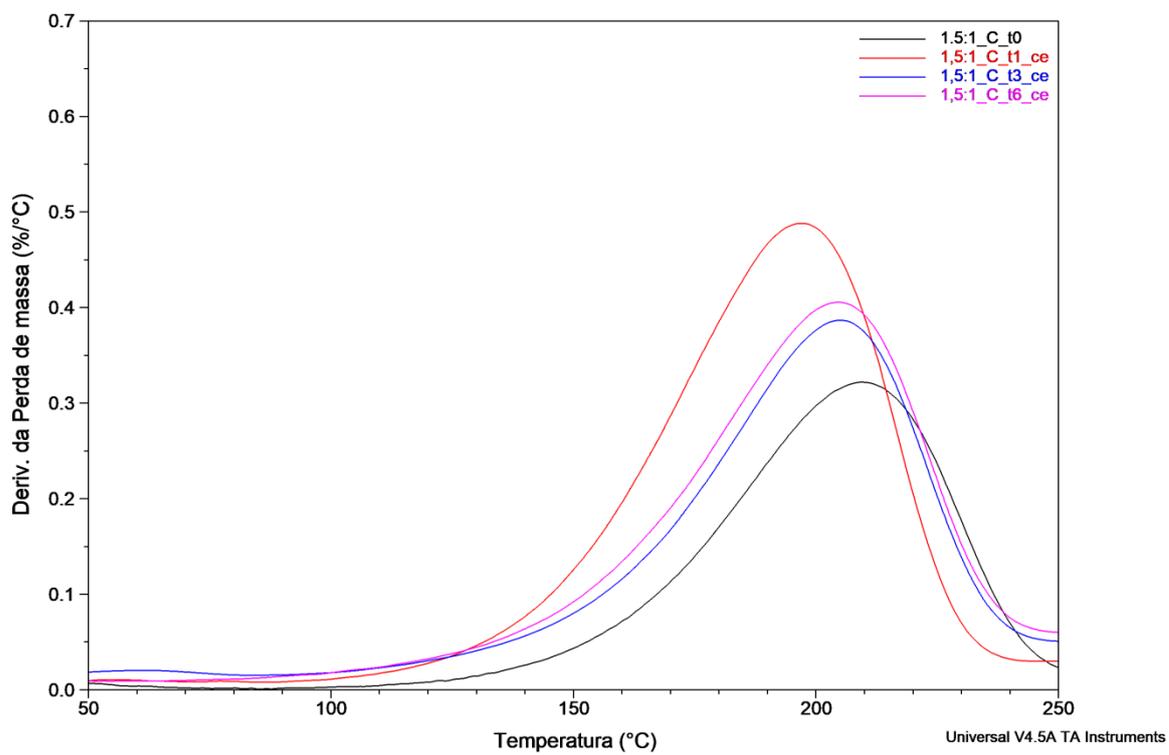
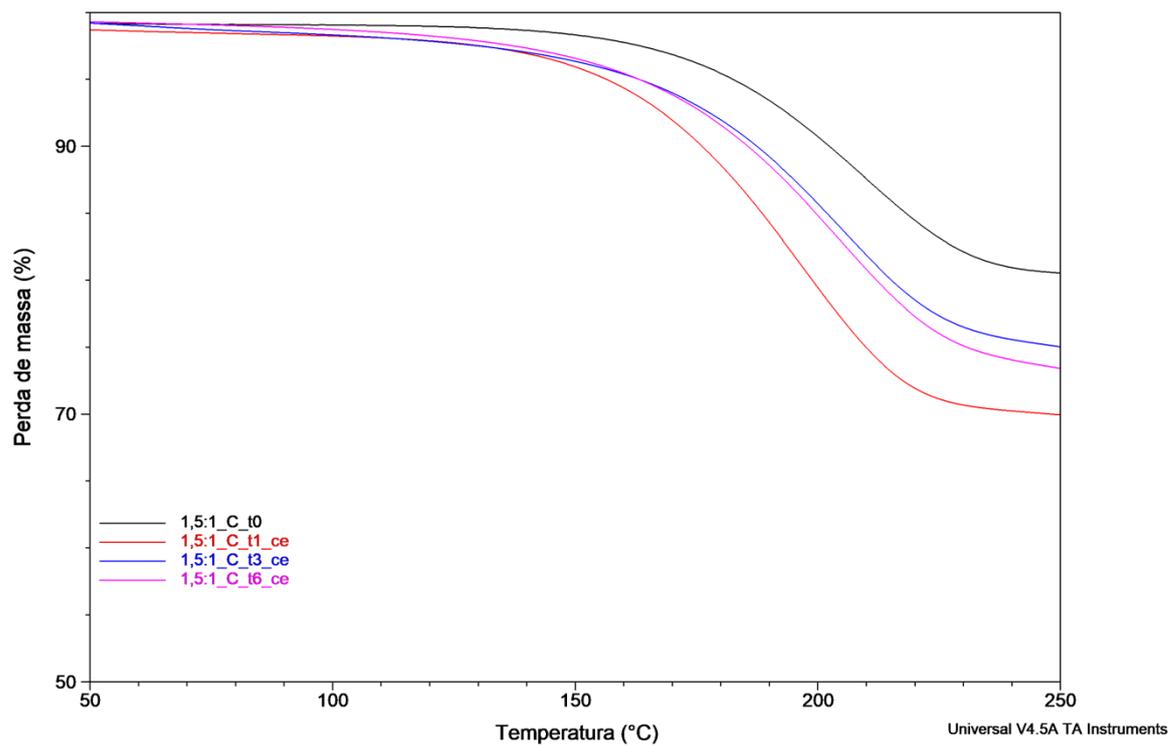
Amostra	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>pico</sub> (°C)	Perda de massa (%)
GFB	176,6	206,2	100,00
GFB_t1	176,9	211,3	98,76
GFB_t3	177,3	210,1	99,87
GFB_t6	177,5	210,1	99,97
2:1_C_t0	176,8	210,9	28,62
2:1_C_t1	<b>171,2</b>	202,6	29,79
2:1_C_t3	176,6	210,5	31,97
2:1_C_t6	172,7	206,2	33,26
2:1_R_t0	178,1	211,7	33,91
2:1_R_t1	<b>161,6</b>	<b>192,4</b>	33,78
2:1_R_t3	174,2	206,2	34,55
2:1_R_t6	172,1	203,4	34,28
1,5:1_C_t0	177,2	209,7	18,66
1,5:1_C_t1	<b>163,8</b>	<b>197,5</b>	18,83
1,5:1_C_t3	174,2	206,2	23,34
1,5:1_C_t6	168,7	201,8	20,90
1,5:1_R_t0	176,9	210,9	22,06
1,5:1_R_t1	<b>165,8</b>	200,9	21,89
1,5:1_R_t3	176,2	208,2	35,31
1,5:1_R_t6	172,9	206,6	23,29
1:1_C_t0	169,5	202,4	14,52
1:1_C_t1	<b>167,3</b>	<b>195,2</b>	14,36
1:1_C_t3	172,7	206,6	10,04
1:1_C_t6	170,8	204,1	10,75
1:1_R_t0	<b>164,0</b>	<b>195,8</b>	18,87
1:1_R_t1	<b>165,0</b>	<b>198,6</b>	17,02
1:1_R_t3	172,3	205,4	16,96
1:1_R_t6	172,5	206,2	17,12

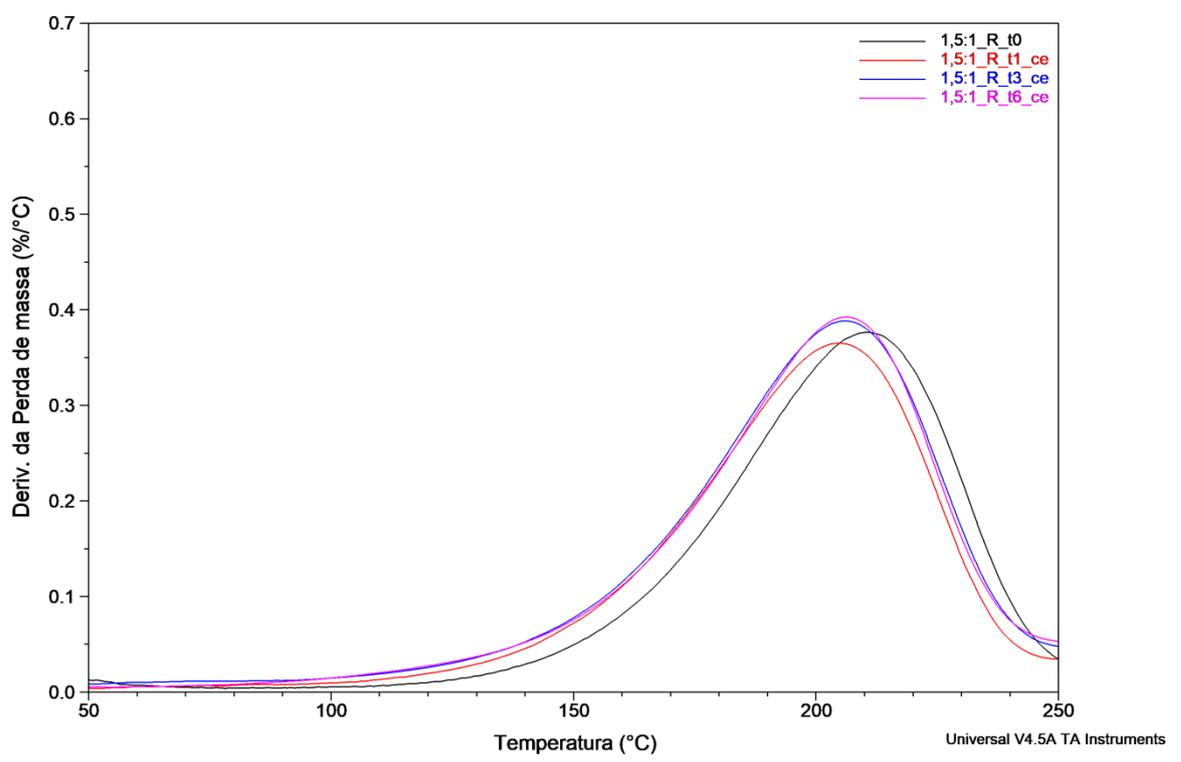
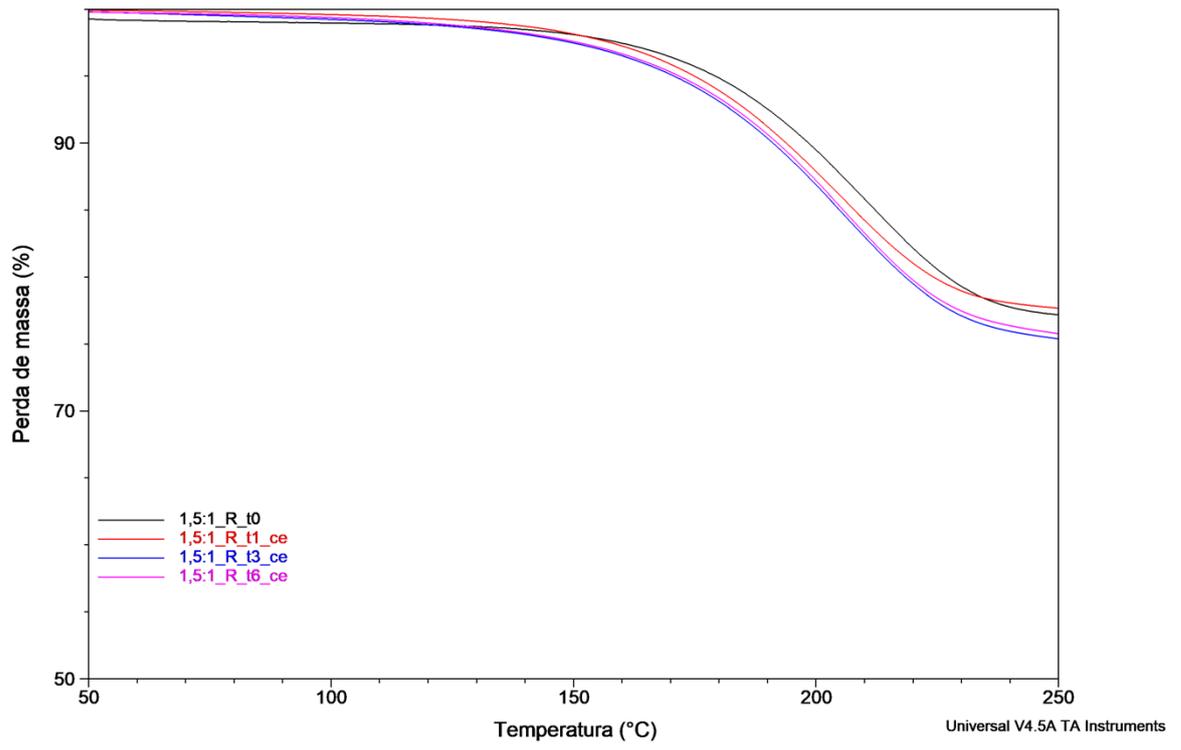
Figura A.8

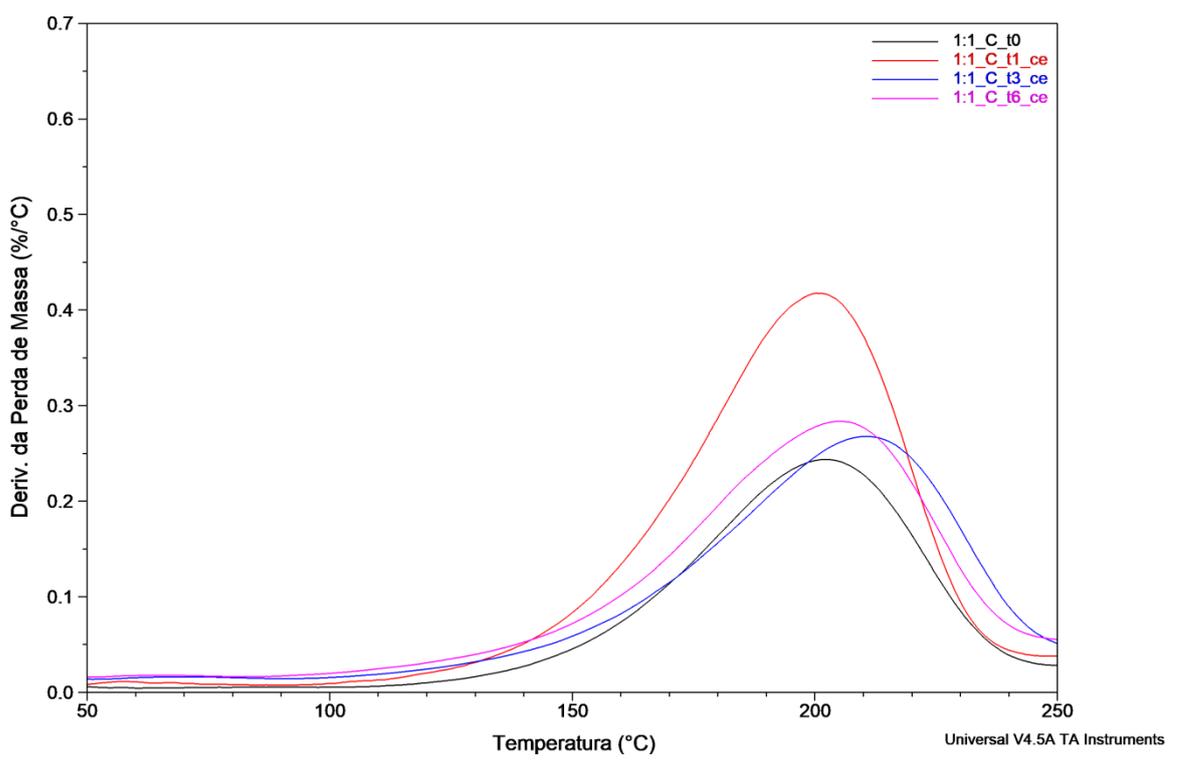
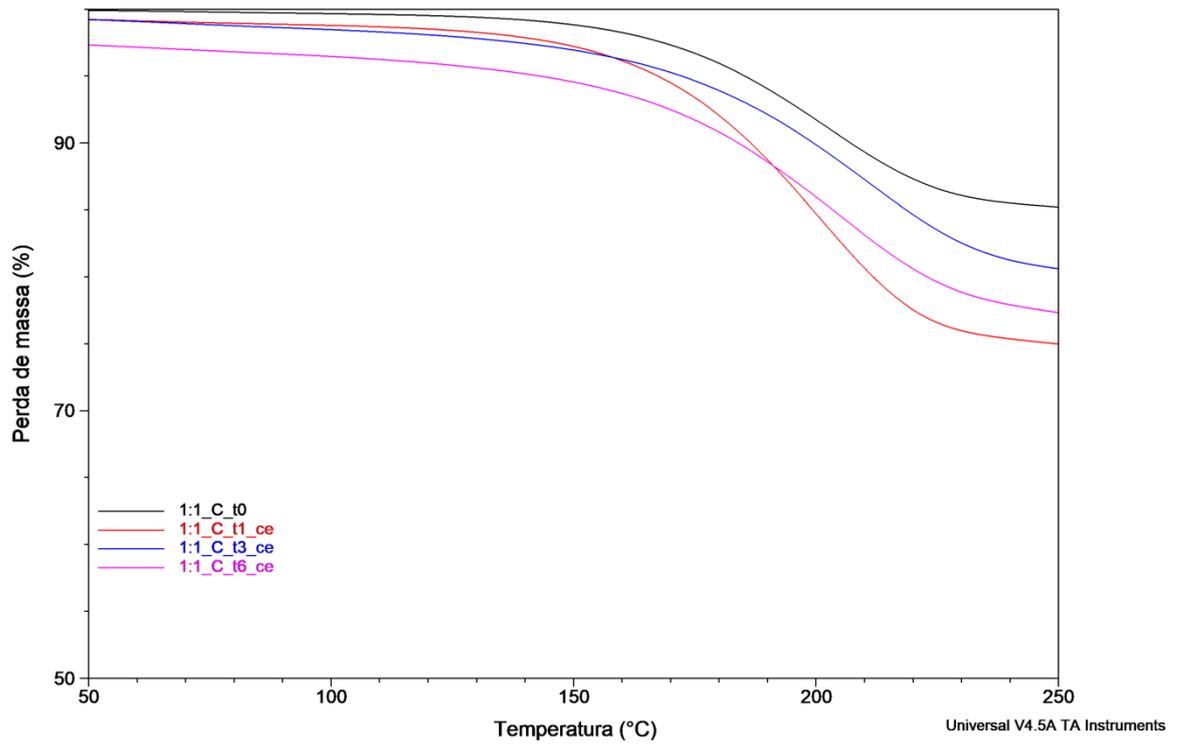












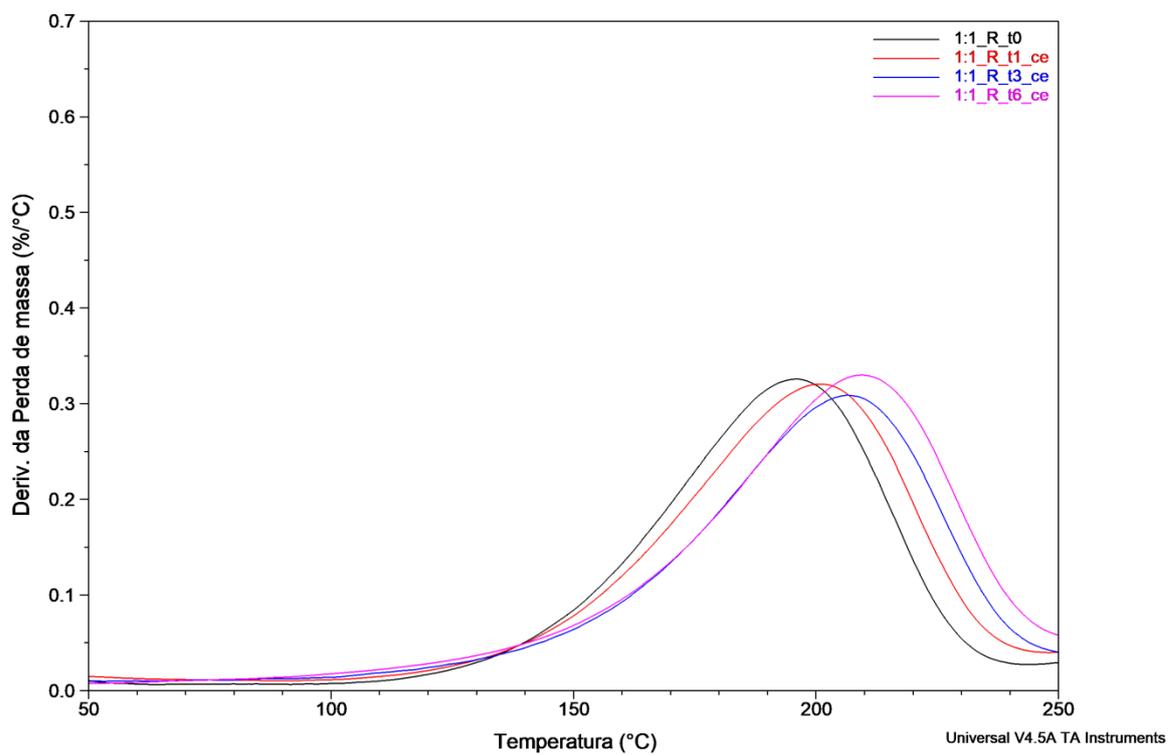
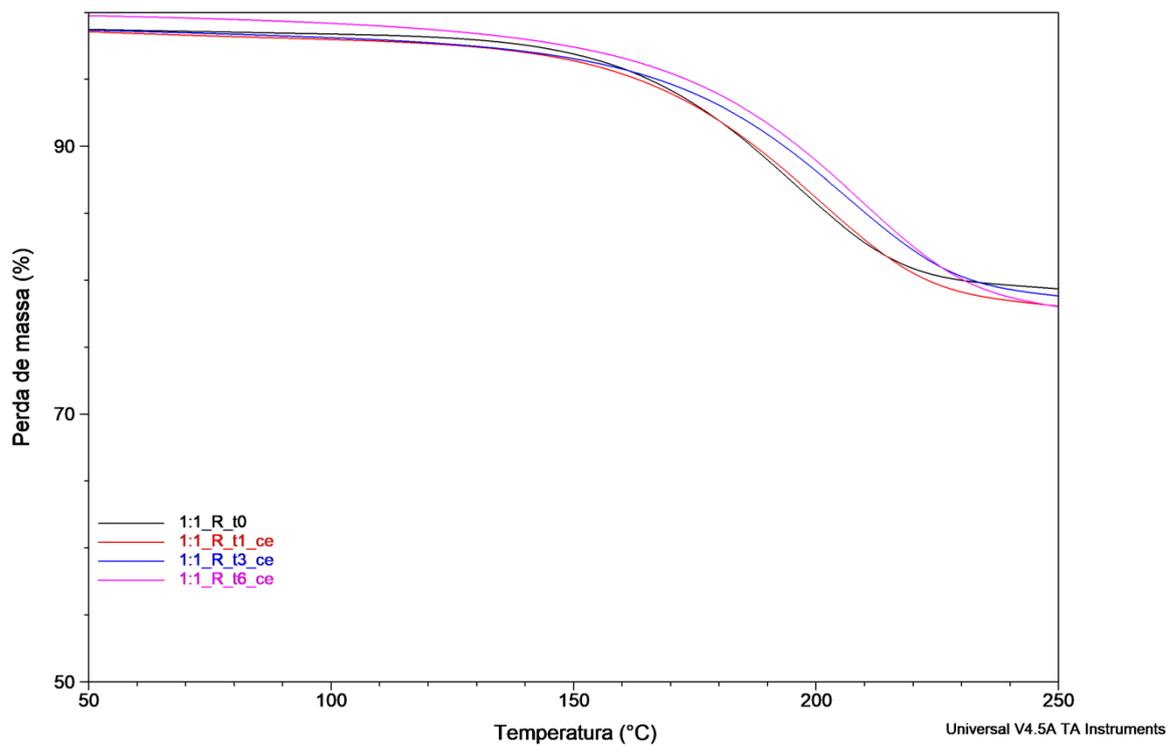


Tabela A.9

Amostra	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>pico</sub> (°C)	Perda de massa (%)
GFB	176,6	206,2	100,00
GFB_t1	176,5	210,8	98,76
GFB_t3	175,3	208,8	99,87
GFB_t6	178,8	212,9	99,97
2:1_C_t0	176,8	210,9	28,62
2:1_C_t1	166,7	201,8	39,25
2:1_C_t3	175,2	208,2	36,53
2:1_C_t6	171,8	203,8	37,61
2:1_R_t0	178,4	211,3	33,91
2:1_R_t1	<b>163,6</b>	<b>194,7</b>	37,40
2:1_R_t3	169,0	201,8	38,37
2:1_R_t6	173,1	205,8	35,95
1,5:1_C_t0	174,2	210,1	18,66
1,5:1_C_t1	<b>163,4</b>	<b>196,9</b>	28,25
1,5:1_C_t3	170,8	205,2	23,70
1,5:1_C_t6	167,0	205,0	25,53
1,5:1_R_t0	177,1	210,5	22,06
1,5:1_R_t1	170,3	204,6	22,03
1,5:1_R_t3	170,6	206,6	23,97
1,5:1_R_t6	171,1	206,2	23,80
1:1_C_t0	169,4	202,6	14,52
1:1_C_t1	170,9	200,9	23,85
1:1_C_t3	173,8	210,5	18,23
1:1_C_t6	167,5	205,4	19,92
1:1_R_t0	<b>162,9</b>	<b>195,8</b>	18,87
1:1_R_t1	166,2	200,9	19,96
1:1_R_t3	170,7	207,1	19,53
1:1_R_t6	173,9	209,7	21,44

Figura A.10

