UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol
obtidas por extrusão a quente.**

João Marcos Cabral de Assis

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araujo

São Paulo

2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol
obtidas por extrusão a quente.**

João Marcos Cabral de Assis

Versão Original

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araujo

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

A848p Assis, João Marcos Cabral de
Preparação e caracterização físico-química de
dispersões sólidas de flubendazol obtidas por
extrusão a quente / João Marcos Cabral de Assis. -
São Paulo, 2017.
120 p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.
Orientador: Araujo, Gabriel Lima Barros de

1. Flubendazol. 2. Dispersão sólida. 3. Extrusão
a quente. 4. Amorfização . 5. Tecnologia
Farmacêutica. I. T. II. Araujo, Gabriel Lima Barros
de , orientador.

João Marcos Cabral de Assis

**Preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol
obtidas por extrusão a quente.**

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Prof. Dr. Gabriel Lima Barros de Araujo
Orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2017

Dedico este trabalho a Deus por ter me agraciado com inteligência e capacidade para seguir em frente. À minha mãe Madalena e ao meu pai João (*in memoriam*) que nunca mediram esforços para me dar o bem mais precioso que possuo: a educação. Aos meus irmãos Raquel, Rejane e Luís Henrique, sobrinhos, cunhados, primos e tios por serem minha grande família. Aos amigos e colegas que de alguma forma colaboraram com apoio, carinho e companheirismo e que me deram força para concretizar este grande projeto em minha vida. E dedico de forma especial a Letícia pela paciência nos momentos difíceis, pela força constante em me fazer seguir em frente, pelo suporte para alcançar meus objetivos e principalmente por todo seu carinho, zelo, atenção e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre me guiar e iluminar meus caminhos e nunca me fazer desistir nos momentos mais difíceis.

A minha mãe Madalena pela imensurável dedicação.

A minha noiva Letícia, pessoa com quem amo partilhar a vida. Obrigado pelo amor, companheirismo, renúncias e paciência nos momentos mais árduos. Vencemos mais esta batalha! Te amo.

A minha família por todo apoio e carinho.

Ao meu orientador professor Dr. Gabriel Araujo pela paciência, confiança e incentivo que tornaram possível a conclusão deste mestrado. Obrigado pelos ensinamentos e horas dedicadas para minha formação. Foi uma honra tê-lo como meu mentor durante esta trajetória.

Ao professor Dr. Jivaldo Matos por ter me aceitado como aluno, compartilhado sua experiência e aberto seu laboratório para que eu pudesse desenvolver meu trabalho.

Agradeço a empresa Ashland por ter permitido a realização do meu sonho.

Agradeço a Daniela Galter pelo apoio, confiança, compreensão e esforço para o meu engrandecimento profissional e pessoal. Sua ajuda foi essencial para concretização deste trabalho.

Ao Dr. Thomas Dürig e família que foram parte fundamental para a realização do meu mestrado. Terei uma gratidão eterna pela generosidade, carinho e atenção a mim dispensado. Vocês me receberam de braços abertos e fizeram me sentir como membro da família. Tom, muito obrigado pelas conversas, ensinamentos e por você ter compartilhado um pouco da sua vasta experiência comigo. Muito obrigado!

Aos todos os colegas de trabalho em especial Divya Tewari, Kapish Karan, Karina Riccomini, Leila Giarola, Marvin Davis e Quyen Schwing pelo suporte, ensinamentos e paciência.

A Ângela Simões pelos conselhos e ideias supostamente insanas, mas principalmente por me fazer acreditar e segui-las.

Ao professor Dr. Felipe Rabelo pelo apoio, disponibilidade e ajuda com o Minitab.

Ao LATIG e a todos os alunos e funcionários por terem me recebido.

Ao Alceu Totti Silveira e professora Dra. Luci Diva pelo suporte nos ensaios de DSC e TGA.

Ao Dr. Vinícius Bezzon e ao professor Dr. Flávio Carvalho pela ajuda nos ensaios de DRX e na interpretação dos difratogramas.

A grande amiga MSc. Mônica Paula pelos anos de carinho e pela sua contribuição nos perfis de dissolução.

A todos os professores que contribuíram para meu crescimento pessoal e profissional.

Aos amigos de Goiás, Minas Gerais e São Paulo espalhados neste grande e ao mesmo tempo minúsculo mundo farmacêutico.

Aos amigos de Sete Lagoas que mesmo longe estão sempre nos meus pensamentos.

Aos amigos da gloriosa República Arcádia pelo crescimento constante e pela grande irmandade construída.

Aos amigos de Ouro Preto que apesar da distância me alegram todos os dias com as boas lembranças de um tempo vivido na terra do nunca.

Aos “Caroços” pelos momentos felizes, de descontração e bebedices. Vocês foram muitas vezes, mesmo de forma inconsciente, meus motivadores para seguir em frente e finalizar este trabalho.

A Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos pela oportunidade em me aprimorar e me tornar mestre.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação pelo suporte e esclarecimento de dúvidas.

Enfim, a todos que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho.

Muito obrigado!

“Sonho que se sonha só
É só um sonho que se sonha só
Mas sonho que se sonha junto é realidade”

Raul Santos Seixas

RESUMO

ASSIS, J.M.C. 2017. **Preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol obtidas por extrusão a quente.** 2017. 120f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

O flubendazol (FB) é um agente anti-helmíntico benzimidazólico cuja potencialidade foi demonstrada para uso no tratamento da filariose linfática e da oncocercose em humanos. As formulações atualmente comercializadas, entretanto, atuam apenas em parasitas do trato gastrointestinal, uma vez que, praticamente, não são absorvidas por via oral em decorrência da baixa solubilidade do fármaco. Assim, observa-se a necessidade da busca de alternativas que melhorem a solubilidade do FB e viabilizem o desenvolvimento de formulações orais de efeito sistêmico. Uma das tecnologias que vem se destacando no mercado farmacêutico nas últimas décadas para a produção de dispersões sólidas amorfas para melhoria de solubilidade é a extrusão a quente; esta representa uma potencial solução para o problema apresentado, constituindo-se o objeto de estudo do presente trabalho. Para tal, foram selecionados os polímeros copovidona e HPMCAS LG, além dos adjuvantes HPC EF e estearato de magnésio. Inicialmente os componentes individuais e misturas binárias de FB e excipientes foram caracterizados por DSC e TG, mostrando-se compatíveis com o fármaco em questão. Misturas entre o fármaco, polímero e adjuvantes para a extrusão a quente foram planejadas por delineamento experimental e o processo conduzido em extrusora dupla rosca. Parâmetros como a temperatura das zonas de aquecimento, velocidade de alimentação e das roscas da extrusora foram mantidos constantes durante todo o processo, de modo a avaliar o impacto de cada material e sua porcentagem na fórmula. A copovidona mostrou-se altamente extrusável, sendo que o HPMCAS LG, para os parâmetros utilizados, não permitiu a obtenção de extrusados com o FB. Todos os testes feitos com a copovidona, exceto o com alta carga de FB, pois nesta condição não foi possível obter extrusados, foram avaliados por meio de DSC e difratometria de raios-X pelo método do pó, durante um ano em temperatura ambiente e, após 30 dias, em condição de estabilidade acelerada (40°C/75% U.R.), com resultados positivos relativos à amorfização do fármaco. Adicionalmente, ensaios de dissolução foram realizados em meio HCl pH 1.2 indicaram melhoria expressiva da solubilidade, porém de forma distinta para cada formulação proposta. Desta forma, o processo de extrusão a quente com a copovidona mostrou-se uma alternativa viável e eficiente para promover o aumento da dissolução do FB, por meio da obtenção de uma dispersão sólida amorfa estável.

Palavras-chaves: Flubendazol, dispersão sólida, extrusão a quente.

ABSTRACT

ASSIS, J.M.C. 2017. **Preparation and physico-chemical characterization of solid dispersions of flubendazole produced by hot melt extrusion.** 120f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Flubendazole (FB) is a benzimidazole anthelmintic agent that has recently demonstrated effectiveness for the treatment of lymphatic filariasis and onchocerciasis in humans. However, the formulations currently commercialized act only on parasites of the gastrointestinal tract, since they are not orally absorbed due to the poor drug solubility. Thus, there is a need to seek alternatives to improve FB solubility and enable the development of oral formulations with systemic effect. Hot melt extrusion (HME) is a technology that has been outstanding on the pharmaceutical market in recent decades aiming to produce amorphous solid dispersion for solubility enhancement. Aside from that, this technique can be considered a potential alternative to the presented drug. Therefore, the purpose of this study was to prepare a solid dispersion using copovidone and HPMCAS LG as the polymers and HPC EF and magnesium stearate as the adjuvants. Initially, the individual components and drug/excipients binary mixtures were characterized by differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry (DTG) to evaluate the thermal behavior and compatibility with FB. Through these tests, it was possible to verify that the polymers and adjuvants chosen were compatible with FB. Then, the mixtures of drug, polymer and adjuvant were designed statistically and the process was performed in a twin-screw extruder; the temperature of the heating zones, screw speed, and feed screw speed were kept constant for all tests to evaluate the impact of each material and its percentage on getting an achievable solid dispersion. Copovidone was highly extrudable and the HPMCAS LG, for the determined parameters, did not allow obtaining extrudates for FB. The extruded materials were evaluated by DSC and X-ray powder diffraction and presented positive results concerning amorphization of the drug, except the tests with high drug loading. Stability tests were performed at room temperature for one year and accelerated condition (40° C/75% RH) for 30 days showing, for almost all tests, optimistic results regarding keeping FB amorphous. In order to evaluate the improvement of the solubility of the drug, a comparative dissolution test of the extrudates and the pure FB was carried out at HCl pH 1.2. At different levels, all extrudates showed expressive improvement on the solubility when compared to pure FB. In conclusion, HME process can be considered a viable alternative to obtain stable solid amorphous dispersion of FB and copovidone.

Keywords: Flubendazole, solid dispersion, hot melt extrusion

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Teoria da mola e paraquedas para exemplificar o aumento da biodisponibilidade das dispersões sólidas amorfas	24
Figura 2: Classificação de dispersões/solução de fármacos em matriz polimérica	25
Figura 3: Esquema de uma dispersão sólida amorfa onde o fármaco está molecularmente disperso no polímero	28
Figura 4: Corte transversal esquemático de um barril de extrusora mostrando os elementos O.D, I.D, “flight depth” e “overlight gap”	30
Figura 5: Esquema comparando duas extrusoras com diferentes proporções L/D	31
Figura 6: Diferença e configurações dos elementos das roscas responsáveis pela mistura dispersiva e distributiva	32
Figura 7: Elementos de roscas para transporte e para mistura	32
Figura 8: Esquema de montagem dos elementos de roscas e sua função no processo de extrusão a quente	33
Figura 9: Estrutura do monômero de HPMCAS derivado do polímero HPMC (preto), destacando os grupos substituintes acetil (vermelho) e succinil (azul)	35
Figura 10: Imagem de Microscopia eletrônica de varredura do polímero HPMCAS puro	36
Figura 11: pH dependência dos três tipos de HPMCAS (L, M e H)	36
Figura 12: Estrutura do monômero constituinte do polímero polivinilpirrolidona (esquerda), enfatizando a presença da pirrolidona e o polímero copovidona (direita), com seus grupos pirrolidona e vinil acetato	38
Figura 13: Microscopia eletrônica de varredura do polímero copovidona (Plasdone™ S630), aumento de 250x	39
Figura 14: Estrutura molecular do flubendazol	41
Figura 15: Extrusora da marca Leistritz, modelo ZSE-18	49
Figura 16: Configuração das roscas utilizadas no processo de extrusão a quente	50
Figura 17: Curvas TG/DTG obtidas a 10 °C min ⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) do flubendazol, copovidona e HPMCAS LG	54
Figura 18: Curvas TG/DTG obtidas a 10 °C min ⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) do HPC EF e estearato Mg	55
Figura 19: Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do flubendazol	56

Figura 20: Curvas de DSC obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ e a 10 °C. min ⁻¹ do material HPMCAS LG e copovidona, enfatizando o evento de T _g	56
Figura 21: Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do estearato Mg	57
Figura 22: Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do HPC EF	57
Figura 23: Curvas TG isotérmicas obtidas sob atmosfera dinâmica de ar da amostra de flubendazol	59
Figura 24: Gráfico de Arrhenius obtida para o flubendazol informado a equação da reta para os resultados obtidos de Ln tempo (minutos) x 1/Temperatura (1/K)	59
Figura 25: Curvas TG isotérmicas obtidas sob atmosfera dinâmica de ar da amostra de copovidona	60
Figura 26: Gráfico de Arrhenius obtida para a copovidona informado a equação da reta para os resultados obtidos de Ln tempo (minutos) x 1/Temperatura (1/K)	61
Figura 27: Curvas TG/DTG do HPMCAS LG, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol: HPMCAS LG sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL min ⁻¹) e β de 10 °C. min ⁻¹	62
Figura 28: Curvas TG/DTG da copovidona, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol: copovidona sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e β de 10 °C. min ⁻¹	62
Figura 29: Curvas TG/DTG do estearato Mg, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol: estearato Mg sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e β de 10 °C. min ⁻¹	63
Figura 30: Curvas TG/DTG do HPC EF, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol: HPC EF sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e β de 10 °C.min ⁻¹ ..	63
Figura 31: Sobreposição das curvas DSC obtidas a 10 °C/min e sob atmosfera dinâmica de ar das amostras: a) HPMCAS LG, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol /HPMCAS LG); b) copovidona, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol/copovidona)	65
Figura 32: Sobreposição das curvas DSC obtidas a 10 °C/min e sob atmosfera dinâmica de ar das amostras: a) estearato Mg, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol /estearato Mg); b) HPC EF, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol/HPC EF	65
Figura 33: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1A saindo do equipamento (observar coloração transparente)	68
Figura 34: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1B saindo do equipamento (observar coloração amarela opaca)	68

Figura 35: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1D saindo do equipamento (observar coloração amarelo/dourado opaco)	69
Figura 36: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1E saindo do equipamento (observar coloração amarela opaca)	69
Figura 37: Fotografia do extrusado obtido no Teste 2B saindo do equipamento (observar coloração amarela opaca)	70
Figura 38: Fotografia do extrusado obtido no Teste 2D saindo do equipamento (observar coloração marrom clara opaca)	70
Figura 39: Fotografia do extrusado obtido no Teste 2E saindo do equipamento (observar coloração marrom clara opaca)	71
Figura 40: Gráfico de contorno de pressão do material fundido para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg	73
Figura 41: Gráfico de contorno de pressão do material fundido para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF	73
Figura 42: Gráfico de contorno de torque para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg	75
Figura 43: Gráfico de contorno de torque para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF	75
Figura 44: Fotografia do material extrusado obtido no Teste 1 C	77
Figura 45: Fotografia do material extrusado obtido no Teste 3 A representando o aspecto de degradação dos Testes 3 e 4	77
Figura 46: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 1A, copovidona e flubendazol	79
Figura 47: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 1B, copovidona, estearato Mg e flubendazol	79
Figura 48: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 1D, copovidona, estearato Mg e flubendazol	79
Figura 49: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 1E, copovidona, estearato Mg e flubendazol	80
Figura 50: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 2B, copovidona, HPC EF e flubendazol	80
Figura 51: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 2D, copovidona, HPC EF e flubendazol	80
Figura 52: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 2E, copovidona, HPC EF e flubendazol	81

Figura 53: Curva de MDSC obtida sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹) e a 10 °C. min ⁻¹ do Teste 1A, enfatizando o evento de transição vítrea da copovidona (106 °C) e flubendazol (159 °C)	82
Figura 54: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona e flubendazol e do Teste 1A	83
Figura 55: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol, estearato Mg e do Teste 1B	83
Figura 56: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol, estearato Mg e do Teste 1D	83
Figura 57: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol, estearato Mg e do Teste 1E	84
Figura 58: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e do Teste 2B	84
Figura 59: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e do Teste 2D	84
Figura 60: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e do Teste 2E	85
Figura 61: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e estearato Mg e da mistura física da formulação 1D	86
Figura 62: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e da mistura física da formulação 2D	86
Figura 63: Difrátograma comparativo dos materiais copovidona e flubendazol e Teste 1C mostrando a forma cristalina do fármaco no teste	87
Figura 64: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1A e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a 37 °C ± 1 °C, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1A)	88
Figura 65: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1B e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a 37 °C ± 1 °C, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1B)	89
Figura 66: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1D e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a 37 °C ± 1 °C, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1D)	90

Figura 67: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1E e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1E)	91
Figura 68: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 2B e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 2B)	92
Figura 69: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 2D e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 2D)	93
Figura 70: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 2E e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 2E)	94
Figura 71: Cestos utilizado no estudo de dissolução do flubendazol puro. Observar aspecto do produto após o ensaio	95
Figura 72: Gráfico de contorno da % dissolvida de flubendazol em 120 minutos para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg	97
Figura 73: Gráfico de contorno da % dissolvida de flubendazol em 120 minutos para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF	98
Figura 74: Gráfico de contorno da velocidade de dissolução para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg	99
Figura 75: Gráfico de contorno da velocidade de dissolução para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF	99
Figura 76: Gráfico de contorno da mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg para as respostas de pressão do material fundido, torque, % dissolvida em 120 minutos e velocidade dissolução	100
Figura 77: Gráfico de contorno da mistura flubendazol: copovidona: HPC EF para as respostas de pressão do material fundido, torque, % dissolvida em 120 minutos e velocidade dissolução	102
Figura 78: Comparativo dos difratogramas dos extrusados em sua condição inicial e após 12 meses em condição ambiente	103
Figura 79: Comparativo dos difratogramas dos extrusados em sua condição inicial e após 30 dias nas condições de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e 75% U.R.	103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos tipos de dispersões sólidas e suas características	26
Tabela 2: Especificações do produto HPMCAS conforme farmacopeia USP-39, NF 34 e monografia dos produtos Aquasolve™ para os graus L, M e H	35
Tabela 3: Especificações do polímero copovidona conforme farmacopeia USP-39, NF 34 e monografia do produto Plasdone™ S-630	40
Tabela 4: Características físico-químicas do fármaco flubendazol e solubilidade em diversos solventes nas condições ambientes	41
Tabela 5: Faixa de concentração dos materiais a serem testados no processo de extrusão a quente	47
Tabela 6: Planejamento de experimentos obtido no programa Minitab 17, utilizando as concentrações de cada componente da fórmula, vértices extremos e sem corridas randomizadas, nem pontos axiais	48
Tabela 7: Parâmetros de temperatura utilizados no equipamento durante o processo de extrusão a quente	50
Tabela 8: Condições das diluições para a curva de calibração para o meio HCl pH 1.2 utilizando a solução estoque de flubendazol em ácido fórmico na concentração de 1,0 mg/mL	52
Tabela 9: Dados extraídos das curvas TG isotérmicas do flubendazol obtidas sob atmosfera dinâmica de ar	59
Tabela 10: Tempo de decomposição térmica do flubendazol para 5% de perda de massa na temperatura T	60
Tabela 11: Dados extraídos das curvas TG isotérmicas da copovidona obtidas sob atmosfera dinâmica de ar	60
Tabela 12: Tempo de decomposição térmica da copovidona para 5% de perda de massa na temperatura T	61
Tabela 13: T_{onset} degradação das misturas físicas copovidona: flubendazol 1:1; HPMCAS LG: flubendazol 1:1; estearato de Mg: flubendazol 1:1 e HPC EF: flubendazol 1:1 e componentes individuais, extraídos das curvas de TG/DTG	64
Tabela 14: Valores de T_{onset} , T_{pico} e $\Delta H_{fusão}$ do flubendazol, estearato Mg e das misturas físicas 1:1 de flubendazol/copovidona; flubendazol/HPMCAS LG; flubendazol/HPC EF; flubendazol/estearato Mg, extraídos das curvas DSC	65
Tabela 15: Descrição das formulações utilizadas durante os processos de extrusão a quente	66
Tabela 16: Resultados do processo de HME para as formulações avaliadas	67

Tabela 17: Temperatura transição vítrea (Tg) dos extrusados – Tg 1 (copovidona) / Tg 2 (flubendazol) analisado na faixa de 90 – 200 °C	82
Tabela 18: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1A e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e o DPR (%)	88
Tabela 19: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1B e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%).....	89
Tabela 20: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1D e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%).....	90
Tabela 21: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1E e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%).....	91
Tabela 22: Dados do estudo de dissolução para o Teste 2B e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%).....	92
Tabela 23: Dados do estudo de dissolução para o Teste 2D e do flubendazol puro, incluindo % dissolvida e a DPR (%).....	93
Tabela 24: Dados do estudo de dissolução para o Teste 2E e do flubendazol puro, incluindo % dissolvida e a DPR (%)	94

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

% - porcentagem

[] - concentração

< - menor que

ΔG - variação de energia livre

$\Delta H_{\text{fusão}}$ - variação da entalpia de fusão

Δm - variação de massa

°C - grau Celsius

AIDS - síndrome da imunodeficiência adquirida

Al - alumínio

CO₂ - dióxido de carbono

DMSO - dimetilsulfóxido

DPR - desvio padrão relativo

DRX - difração de raio-X

DSC - calorimetria exploratória diferencial

DTG - termogravimetria derivada

E_a - energia de ativação

FaSSIF - *Fasted State Simulated Intestinal Fluid* (fluido intestinal simulado em jejum)

FB - flubendazol

g - grama

h - hora

HCl - ácido clorídrico

HME - *hot melt extrusion* (extrusão a quente)

HPC - hidroxipropilcelulose

HPMC - hidroxipropilmetilcelulose

HPMCAS - hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato

ID - diâmetro interno do elemento da rosca

In⁰ - índio

J - Joule

K - Kelvin

Kg - Quilograma

KW - Quilowatts

L/D - comprimento dividido pelo diâmetro

Ln - logaritmo natural

Log P - coeficiente de partição

MDSC - calorimetria exploratória diferencial modular

Mg - magnésio

mg - miligrama

min - minuto

mL - mililitro

mm - milímetro

N₂ - nitrogênio

nm - nanômetro

OD - diâmetro do barril

PF - ponto de fusão

pH - potencial hidrogeniônico

pKa - constante de acidez

ppm - partes por milhão

PSI - *pound force per square inch* (libra-força por polegada quadrada)

Pt - platina

PVP - polivinilpirrolidona

R - constante dos gases

rpm - rotações por minuto

SCB - Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SD - *spray drying* (secagem por aspersão)

SEI - *specific energy input* (energia específica empregada)

T - temperatura

t - tempo

T_{fusão} - temperatura de fusão

TG - termogravimetria

Tg - transição vítrea

T_{isoterma} - temperatura de isoterma

T_{onset} - temperatura do início do evento térmico

U.R. - umidade relativa

USP - *United States Pharmacopeia* (Farmacopeia Americana)

UV/Vis - espectroscopia no ultravioleta visível

Zn^0 - zinco

Å - angstrom

β - razão de aquecimento

λ - lambda

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
1.1. - Dispersões sólidas para o aumento da solubilidade de fármaco pouco solúveis	22
1.2 - Extrusão a quente - “Hot melt extrusion”	28
1.3 - HPMCAS e copovidona como polímeros para extrusão a quente	34
1.3.1 - HPMCAS	34
1.3.2 - Copovidona	37
1.4 - Flubendazol	40
2. JUSTIFICATIVA	43
3. OBJETIVOS	44
3.1 - Objetivos Geral	44
3.2 - Objetivos específicos	44
4. MATERIAL E MÉTODOS	45
4.1 - Material	45
4.2 - Métodos	45
4.2.1 - Preparo e caracterização das misturas binárias para os estudos de compatibilidade	45
4.2.2 - Cinética de decomposição térmica isotérmica	46
4.2.3 - Planejamento de experimentos para HME	47
4.2.4 - Preparação das dispersões sólidas por meio da extrusão a quente	48
4.2.5 - Caracterização dos extrusados	50
4.2.5.1 - Calorimetria exploratória diferencial modulada (MDSC)	50
4.2.5.2 - Difractometria de Raio-X de pó	51

4.2.5.3 - Ensaio de dissolução	51
4.2.6 - Estudo de estabilidade dos extrusados	53
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
5.1 - Caracterização térmica e estudos de interação entre o flubendazol e os excipientes	54
5.1.2 - Cinética de decomposição térmica isotérmica do flubendazol e polímero	58
5.1.3 - Estudo de interação entre flubendazol e excipientes	61
5.2 - Processo de extrusão a quente	66
5.3 - Caracterização físico-química dos extrusados obtidos	78
5.3.1 - Caracterização por calorimetria diferencial exploratória	78
5.3.2 - Caracterização por difratometria de raio-X de pó	82
5.3.3 - Estudos de dissolução comparativa dos extrusados	87
5.3.4 - Dissolução e estudo dos gráficos de contorno	96
5.4 - Regiões ideais para extrusão de flubendazol	100
5.5 - Estudo de estabilidade dos extrusados	102
6. CONCLUSÃO	105
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
8. ANEXOS	114

1. INTRODUÇÃO

A via oral é a rota preferida de administração de fármacos em função da comodidade, melhor custo-benefício e maior adesão do paciente ao tratamento. Após a ingestão, o fármaco na forma farmacêutica sólida precisa primeiro se dissolver no trato gastrointestinal para então, atravessar a membrana intestinal e atingir níveis sistêmicos (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016). Desta forma, a solubilidade do fármaco desempenha um papel crucial para absorção dos medicamentos. Porém, é sabido que quase 70% dos fármacos em desenvolvimento possuem solubilidade limitada (KHADKA et al., 2014), sendo classificados de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, proposto por Amidon et al (1995), como fármacos de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) ou classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade). Desta forma, novas alternativas farmacotécnicas para o aumento da solubilidade de fármacos no desenvolvimento de novos produtos são cada vez mais necessárias. Dentre as técnicas utilizadas temos a micronização, complexação com ciclodextrinas, nanoemulsões, nanocristalização, co-cristais, fluido supercrítico e dispersões sólidas (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016). Esta última vem se destacando por conta da sua grande habilidade em manter o fármaco na forma amorfa e assim atingir níveis significantes de solubilidade e por fim de absorção.

1.1. – Dispersões sólidas para o aumento da solubilidade de fármaco pouco solúveis

A maioria dos candidatos a fármacos em desenvolvimento detêm características que lhe conferem baixa solubilidade nos fluidos gastrointestinais (LIPINSKI, 2000). Estes fármacos são classificados pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como classe II ou IV. Fármacos classe II possuem sua solubilidade limitada e permeabilidade alta e os de classe IV possuem tanto a solubilidade quanto a permeabilidade como pontos críticos para sua absorção (POUTON, 2006).

Pela equação modificada de Noyes-Whitney (LEUNER; DRESSMAN, 2000) é possível avaliar quais os fatores que interferem na velocidade de dissolução de uma substância:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{h}$$

onde, dC/dt é a velocidade de dissolução do composto, A é a sua área superficial, D é o coeficiente de difusão, C_s é a solubilidade de saturação do fármaco, C é a concentração do fármaco no tempo t e h é a espessura da camada de difusão.

Ao observar a equação acima nota-se que é viável trabalhar em algumas alternativas com o intuito de aumentar a velocidade de dissolução de um composto num determinado meio, como a redução do tamanho das partículas (micronização ou nanocristalização), a utilização de surfactantes ou ciclodextrinas (solubilização/complexação) e alteração do rearranjo do composto, como por exemplo, escolha da forma polimórfica, do sal mais solúvel ou obtenção de dispersões sólidas amorfas (LEUNER; DRESSMAN, 2000), tendo esta última demonstrando grande destaque recentemente (BABU; NANGIA, 2011).

O sólido amorfo é caracterizado por não dispor de uma organização estrutural (ausência de retículo cristalino), possuindo desta maneira grande entropia e por consequência, alta energia livre o que favorece sua solubilização no meio (KAUSHAL; GUPTA; BANSAL, 2004). Conforme destacado por Hancock e Parks (2000), a relação entre a solubilidade da fase amorfa e cristalina é proporcional a variação de energia livre de Gibbs do sistema, conforme apresentado pela equação abaixo:

$$\Delta G_T^{a/c} = - R T \ln (\sigma_T^a / \sigma_T^c)$$

onde, ΔG é a variação de energia livre da forma amorfa (a) e cristalina (c), em uma dada temperatura (T). R é a constante dos gases e (σ^a / σ^c) é a taxa de solubilidade das duas formas.

As dispersões sólidas amorfas levam o aumento da solubilidade e um incremento da biodisponibilidade dos fármacos por atingirem a concentração supersaturada e mantendo-a por tempo suficiente para que o medicamento seja absorvido no trato gastrointestinal. Este princípio foi denominado como efeito mola e paraquedas, pois refere-se a uma solubilização rápida do fármaco atingindo a concentração supersaturada e tendo uma precipitação retardada, como uma queda de paraquedas. Este efeito pode ser exemplificado na Figura 1.

Figura 1: Teoria da mola e paraquedas para exemplificar o aumento da biodisponibilidade das dispersões sólidas amorfas. Fonte: Adaptação de (DÜRIG; TEWARI; BI, 2015; WILLIAMS et al., 2013)

Deve-se ter em mente também que a forma amorfa apesar de sua solubilidade favorecida, não é a mais termodinamicamente estável e, portanto, tende-se a retornar a forma cristalina com o passar do tempo. Para evitar esta mudança, envolve-se a substância amorfa com carreadores, normalmente poliméricos, os quais podem interagir molecularmente mediante ligações químicas, evitando assim o retorno à forma cristalina (KAUSHAL; GUPTA; BANSAL, 2004; JONES et al., 2014).

A configuração contendo um fármaco distribuído por uma matriz polimérica chama-se dispersão sólida. Nesta, dois sólidos tornam-se intimamente misturados ou dispersos, podendo estar presentes como misturas eutéticas, soluções sólidas, precipitados amorfs em carreadores cristalinos, semi-cristalinos ou amorfo e soluções vítreas (LEUNER; DRESSMAN, 2000; SINGH; WORKU; VAN DEN MOOTER, 2011).

A utilização de dispersões sólidas para o incremento da solubilidade e biodisponibilidade foi primeiramente descrita por Sekiguchi e Obi (1961) em que os fármacos sulfatiazol e cloramfenicol foram dispersos em ureia formando uma mistura eutética (SEKIGUCHI; OBI, 1961; LEUNER; DRESSMAN, 2000; WILLIAMS et al., 2013). A mistura eutética é composta por dois sólidos que são imiscíveis no estado sólido, porém miscíveis na fase líquida ou fundida. Ela possui ponto de fusão constante e inferior ao dos compostos isolados. Esta mistura pode ser entendida como uma dispersão de finos cristais dos dois compostos e por apresentarem tamanho de partícula bem reduzido, a solubilidade dos componentes é melhorada. A maior molhabilidade dos fármacos pode ser considerada outro

fator para a rápida dissolução e melhor biodisponibilidade dos componentes ativos da formulação (LEUNER; DRESSMAN, 2000). Assim, de acordo com Williams et al. (2013), as justificativas para o aumento de solubilidade ao utilizar dispersões sólidas são: redução efetiva do tamanho das partículas chegando ao nível molecular. Aumento da molhabilidade do fármaco e eliminação da energia requerida para ruptura das ligações intermoleculares dos retículos cristalinos devido a estabilização da molécula na forma amorfa e mais solúvel. Por isso, dentre todas as técnicas para melhoria da solubilidade de fármacos, as dispersões sólidas vêm se mostrando grande efetividade (GUPTA et al., 2016).

A classificação das dispersões sólidas depende da forma cristalina ou amorfa dos fármacos e das matrizes e do modo como ocorre a interação, solubilização e miscibilidade entre o fármaco e carreador, como pode ser ilustrado na Figura 2.

Figura 2: Classificação de dispersões/solução de fármacos em matriz polimérica. Ref. Adaptação de (SUN; LEE, 2014)

As soluções sólidas são obtidas quando o fármaco está molecularmente disperso num carreador cristalino ou amorfo (LEUNER; DRESSMAN, 2000). De acordo com Williams et al. (2013) e Dhirendra et al. (2009), as dispersões sólidas em geral podem ser classificadas conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação dos tipos de dispersões sólidas e suas características (DHIRENDRA et al., 2009; WILLIAMS et al., 2013)

Tipo de dispersão sólida	Carreador	Fármaco	Considerações
Mistura eutética	Cristalino	Cristalino	Primeira dispersão sólida desenvolvida
Solução Sólida: 1) Contínua 2) Descontínua	Cristalino	Molecularmente disperso	1) contínua: fármaco e carreador completamente miscíveis 2) descontínua: possui duas fases onde o fármaco está parcialmente disperso no carreador.
Solução vítrea amorfa	Amorfo	Molecularmente disperso	Requer miscibilidade ou solubilidade ou complexação entre os componentes da dispersão
Suspensão vítrea	Amorfo	Cristalino	Obtida após a cristalização do fármaco na matriz amorfa.
Suspensão sólida amorfa	Cristalino	Amorfo	Fármaco cristalino disperso em um carreador vítreo
Suspensão vítrea amorfa	Amorfo	Amorfo	Fármaco amorfo disperso em um carreador vítreo

As dispersões sólidas desejadas para o incremento da velocidade de dissolução são aquelas que contêm o fármaco molecularmente disperso ou na sua forma amorfa, suspenso no “solvente” ou carreador polimérico (WILLIAMS et al., 2013).

Entretanto, manter o fármaco nesta configuração amorfa ou molecularmente disperso é um grande desafio para os farmacotécnicos já que o excesso de energia livre presente nestas formas facilita a suas recristalizações com o passar do tempo, o que promove uma redução da velocidade de dissolução, culminando em uma baixa biodisponibilidade. Portanto, a

estabilização destas formulações é crucial para a efetividade desta tecnologia (OCHI et al., 2016).

De acordo com Gupta et al., (2005), a estabilização de sólidos amorfos pode ser obtida por três maneiras. A primeira pelo armazenamento em temperaturas onde a mobilidade das moléculas seja nula; a segunda, pela utilização de aditivos que apresentem alto valor de transição vítrea; a terceira, pela adição de carreadores que apresentem interações químicas com o fármaco.

Utilizar carreadores que apresentem T_g (transição vítrea) bem superior à temperatura ambiente, em seu estado vítreo, favorece a redução da mobilidade das cadeias poliméricas, desencorajando o rearranjo das moléculas do fármaco mantendo, desta forma, a desordem do estado amorfo. A retirada de água do sistema também favorece a estabilidade das dispersões sólidas amorfas, pois ela pode atuar como plastificante e, desta forma, reduzir a temperatura de transição vítrea dos componentes amorfos, implicando no aumento da mobilidade molecular do fármaco (RUMONDOR et al., 2009).

Já as interações intermoleculares entre os grupos funcionais do carreador e do fármaco, como ligações dipolo-dipolo, Van der Waals e pontes de hidrogênio também desempenham papel importante na manutenção da substância ativa na forma amorfa. Elas além de favorecerem a miscibilidade do fármaco com a matriz polimérica, reduzem a flexibilidade das moléculas do fármaco, mantendo-as mais rígidas, formando uma barreira entre elas. Isto ocorre pela redução do contato fármaco-fármaco e um bloqueio estérico das moléculas, evitando a nucleação e a recristalização. A miscibilidade entre fármaco e polímero vem sendo bastante avaliada como grande fator para estabilidade principalmente quando é obtido um sistema de uma única fase. De uma forma bem simplificada, podemos comparar uma dispersão sólida monofásica a uma mistura líquido-líquido miscível (em uma temperatura abaixo da transição vítrea num sistema sem equilíbrio). Neste caso, um líquido é o carreador polimérico e o outro, o fármaco amorfo (Figura 3). A nível molecular as dispersões sólidas podem ser idealizadas como um polímero carreador e o fármaco solubilizados num solvente o qual é evaporado posteriormente ou pelo aquecimento do polímero a uma temperatura acima da T_g , tornando-o maleável de tal forma que possibilite a solubilização do fármaco neste material (MARSAC; SHAMBLIN; TAYLOR, 2006).

Figura 3: Esquema de uma dispersão sólida amorfa onde o fármaco está molecularmente disperso no polímero

Dentro os métodos de obtenção de dispersões sólidas citam-se a secagem por aspersão (em inglês *spray drying*, SD) (WILLIAMS et al., 2013) e o processo de extrusão à quente (em inglês *hot melt extrusion*, HME). Este último é comumente empregado na fabricação de plásticos desde a metade do século XIX (CROWLEY et al., 2007). Contudo, apenas nas últimas décadas ele vem sendo aplicado na área farmacêutica com a finalidade de melhoria de solubilização de fármacos, granulação contínua sem utilização de solventes, mascaramento de sabor (*taste masking*), matrizes para liberação controladas, implantes, sistemas transdérmicos, dentre outras (CROWLEY et al., 2007).

1.2 – Extrusão a quente - “*Hot melt extrusion*”

O método de extrusão a quente consiste na mistura e aquecimento até altas temperaturas de um carreador, em seu estado fundido, e o fármaco, resultando em uma dispersão sólida, em que o ativo pode estar dissolvido ou disperso no meio (SINGH; WORKU; VAN DEN MOOTER, 2011). Os carreadores influenciam na liberação do fármaco atuando como reservatórios ou modulando sua liberação. Eles também possuem grande importância com relação a estabilização das formas amorfas para liberação imediata, pois reduzem a mobilidade das moléculas do fármaco, evitando a nucleação e a sua recristalização (LENZ et al., 2017). O produto obtido, chamado de extrusado, após resfriado e devidamente processado, pode ser empregado na fabricação de cápsulas, comprimidos, filmes e implantes (BARONSKY-PROBST et al., 2016).

É de se notar que o HME vem sendo viabilizado nas indústrias farmacêuticas mundiais desde que novos medicamentos começaram a utilizar esta técnica em seu processo de

fabricação, como a associação lopinavir e ritonavir (Kaletra – Abbott), troglitazona (Rezulin – Parke-Davis), griseofulvina (Gris-PEG – Pedinol Pharmacal Ind), dentre outros (WILLIAMS et al., 2013).

O processo de HME é contínuo, eficiente, requer poucas etapas em sua execução e dispensa a utilização de solventes e longos períodos de secagem, como requerido por outros processos de fabricação de medicamentos e o curto período que os fármacos são submetidos ao calor, (MARTIN, 2008). Conforme descrito por Crowley et al. (2007), estima-se que 40% das novas moléculas em desenvolvimento possuem baixa biodisponibilidade por conta de sua baixa solubilidade. Desta maneira, o advento da propagação da técnica de extrusão a quente vem para auxiliar no desenvolvimento de formas farmacêuticas contendo estes fármacos que apresentam limitada solubilidade.

O extrusor, equipamento utilizado no processo, é composto por roscas desenhadas para atuar na alimentação, mistura, cisalhamento e transporte do material fundido até sua saída. O equipamento é dividido em zonas as quais trabalham com temperaturas variadas que podem ser ajustadas para cada produto específico. Ao final do processo é acoplado um molde (*die*), o qual define o formato do material obtido (CHOKSHI; ZIA, 2010). A temperatura de trabalho é determinada pela temperatura de fusão ($T_{\text{fusão}}$) ou pela temperatura transição vítrea (T_g) do polímero, a qual durante a extrusão deverá ser superada entre 15 e 60°C nas zonas onde as roscas são configuradas para gerarem alto cisalhamento (CROWLEY et al., 2007). Deve-se avaliar também a temperatura de degradação do fármaco, polímero e adjuvantes, as quais não deverão ser atingidas durante o processo. Caso necessário, a adição de plastificantes/lubrificantes é requerida para facilitar a extrusão. Estes são materiais de baixo peso molecular que tem a função de reduzir a T_g dos polímeros carreadores permitindo que a extrusão seja facilitada e realizada em menores temperaturas. Eles auxiliam na movimentação das cadeias poliméricas, aumentando sua flexibilidade. Os plastificantes podem ser considerados como tradicionais – como triacetina, polietilenoglicóis, surfactantes, etc. – e os não tradicionais, em que o próprio fármaco age como plastificante. Também existe um tipo especial de plastificante, como o CO_2 pressurizado. Ele é caracterizado como especial pois age favorecendo a movimentação das cadeias poliméricas momentaneamente em seu estado líquido (pressurizado) e rapidamente ele retorna ao seu estado gasoso quando as condições normais de temperatura e pressão são restabelecidas. Ao retornar ao estado gasoso ele é eliminado do produto para o ambiente, portanto, não interferindo ou interagindo com os

outros componentes do produto final durante o armazenamento, tendo assim, sua função limitada a etapa do processo (PATIL; TIWARI; REPKA, 2016). Uma ressalva para a estabilidade do fármaco amorfo é que a temperatura de armazenamento do produto contendo os extrusados tem de ser pelo menos 50°C menor que a temperatura de transição vítrea do sistema. Produtos que possuem temperaturas altas de T_g são importantes pois conseguem reduzir consideravelmente a movimentação das moléculas do sistema que poderiam levar a recristalização do fármaco. Por isso, a adição de plastificantes tem que ser feita com cautela para não levar a nucleação do componente amorfo (HANCOCK; ZOGRIFI, 1997).

O desenho do barril onde as roscas ficam alocadas tem uma importância significativa para o processo. Os valores das dimensões dos elementos das roscas são dados por OD (diâmetro do barril) e ID (diâmetro interno) e podem ser visualizadas na Figura 4.

Figura 4: Corte transversal esquemático de um barril de extrusora mostrando os elementos O.D, I.D, “flight depth” e “overflight gap”. Fonte: Adaptado Repka M. et al.

A relação entre OD/ID fornece informações como volume livre e o “flight depth”. O comprimento longitudinal do barril e o diâmetro onde se localizam as roscas também fornecem informações importantes para o processo. Neste caso, é dada a relação L/D, ou seja, o comprimento dividido pelo diâmetro. Por exemplo, o equipamento que possui seu barril com 720 mm de comprimento e 18 mm de diâmetro (OD) vai apresentar o valor de L/D de 40/1 (720/18). Equipamentos com valores maiores de L/D são frequentemente utilizados para

polímeros e adjuvantes que requerem maior cisalhamento e/ou alta desgaseificação. Isto porque esta alta relação aumenta consideravelmente o tempo de residência do material (tempo de permanência do composto dentro do barril sendo submetido ao aquecimento e a energia mecânica de cisalhamento). Por este motivo, produtos que apresentam certa termosensibilidade, como os fármacos, são normalmente extrusados em equipamentos com L/D iguais ou menores que 40/1. A comparação entre dois esquemas de extrusora está ilustrada na Figura 5 (LANGLEY; DINUNZIO; REPKA, 2013).

Figura 5: Esquema comparando duas extrusoras com diferentes proporções L/D. Fonte: Adaptado Repka M. et al.

A configuração dos elementos das roscas utilizados no processo de extrusão a quente desempenha papel fundamental no produto final obtido. De acordo com o formato é possível realizar misturas diferentes da formulação. Mistura dispersiva, ou seja, aquela que desaglomera os componentes sólidos e rompem as gotas dos líquidos por estresse mecânico requerem elementos com discos mais longos. Já a mistura distributiva, responsável pela homogeneização dos materiais sólidos e líquidos é realizada pelos discos mais estreitos (LANGLEY; DINUNZIO; REPKA, 2013). Na Figura 6 é possível entender a diferença entre as duas misturas e os elementos utilizados para cada uma.

Além da largura dos elementos das roscas, a sua configuração e desenho tem impacto no transporte e mistura do material a ser extrusado. Os elementos para transporte não possuem angulações em suas extremidades e desta forma facilitam o escoamento do material para fora do equipamento. Estas peças são utilizadas principalmente no início do processo, onde a temperatura de aquecimento é menor e o material ainda está no estado sólido, em locais após elementos de mistura para evitar o bloqueio e aumento de pressão interna, na região de desgaseificação e na saída do barril, sabendo que quanto mais largo o elemento, mais rápido é

o transporte. Já os elementos que possuem angulações executam misturas mais efetivas. Quanto maior o ângulo, mais drástica é a mescla do material. Desta forma, para materiais que necessitam de maior energia mecânica para incrementar a sua homogeneização recomenda-se utilizar componentes de 90° , tomando o devido cuidado para não aumentar em demasia a pressão interna no equipamento, pois estes elementos reduzem consideravelmente a velocidade de escoamento do material, aumentando assim, o torque e o tempo de residência do produto dentro da extrusora (LANGLEY; DINUNZIO; REPKA, 2013). Na Figura 7 é possível conhecer alguns elementos de roscas e na Figura 8 apresenta um esquema de montagem de roscas, contemplando os diversos tipos de elementos de roscas e suas funções no processo.

Figura 6: Diferença e configurações dos elementos das roscas responsáveis pela mistura dispersiva e distributiva. Fonte: Adaptado Repka M. et al.

Figura 7: Elementos de roscas para transporte e para mistura. Fonte: Adaptado Repka M. et al (2013)

Figura 8: Esquema de montagem dos elementos de roscas e sua função no processo de extrusão a quente. Fonte: Adaptado Repka M. et al.

Durante a extrusão, alguns ajustes definidos no equipamento são possíveis para o melhor processamento. Desta forma, como citado anteriormente, a montagem das roscas de acordo com a configuração requerida para o produto é o primeiro passo a ser realizado (CROWLEY et al., 2007). Os outros ajustes são feitos durante o processo, como velocidade das roscas, taxa de alimentação e temperatura das zonas de aquecimento. O equipamento, em contrapartida, fornece dados importantes como o torque, temperatura e pressão de saída do extrusado. Tendo as informações da velocidade máxima das roscas e o valor máximo de energia recebida pelo motor é possível fazer o cálculo de energia específica empregada ou em inglês, *specific energy input* (SEI) (LU et al., 2016). A SEI pode ser entendida como a quantidade de energia recebida pelo motor por quilograma de produto extrusado. Este valor de energia é importante para o escalonamento do material processado, pois o valor de energia deve-se ser semelhante tanto para o produto manufaturado em pequena quanto para grande escala. O cálculo da SEI pode ser feito a partir da seguinte equação:

$$SEI = \frac{\text{Potência motor} \times \% \text{ torque} \times \text{velocidade roscas} \times 0.97 \text{ (eficiência gearbox)}}{\text{velocidade máxima das roscas} \times \text{taxa de alimentação}}$$

Onde, a potência do motor é dada em quilowatts, % torque (potência do motor utilizada / potência máxima do motor), a velocidade das roscas e velocidade máxima das roscas em rpm, a taxa de alimentação em quilogramas por hora e a eficiência do *gearbox* (transmissão) sob o valor de 0,97. Desta forma, a unidade de medida da SEI é kW/kg/h, ou seja, a quantidade de energia requerida para a extrusão pela quantidade de produto processado (LU et al., 2016).

O final da extrusão ocorre com a solidificação da mistura dispersa ao passar por uma esteira de resfriamento. Após esta etapa, peletizadoras podem ser acopladas a fim de reduzir e normalizar o produto final (CROWLEY et al., 2007).

1.3 – HPMCAS e copovidona como polímeros para extrusão a quente

1.3.1 – HPMCAS

Dentre os materiais poliméricos destinados a extrusão, podemos citar o hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato ou HPMCAS como um dos mais notórios devido seu poder de extrusabilidade e de manter estável as dispersões sólidas obtidas (SARODE et al., 2014). O HPMCAS vem demonstrando ser um excelente carreador polimérico capaz de evitar a recristalização de fármacos amorfos e assim manter níveis de supersaturação dos fármacos dissolvidos em meio aquoso por muito tempo. Esta propriedade é devida as características físico-químicas deste composto, principalmente pela sua anfifilicidade. O caráter hidrofóbico é devido aos grupos acetil e a hidrofilicidade devido ao grupamento succinoil. Isto também permite que este polímero seja solúvel em vários solventes orgânicos. A viscosidade do material fundido e em solução torna o HPMCAS ideal para a fabricação de dispersões sólidas tanto por HME quanto por *spray drying*.

O HPMCAS pode ser encontrado em seis graus distintos. Três variam de acordo com a porcentagem dos grupos substituintes acetil e succinoil e as outras três de acordo com o tamanho das partículas. A Figura 9 destaca os grupos substituintes presente no monômero deste polímero, o qual é obtido a partir do hidroxipropilmetilcelulose ou HPMC. Assim, podemos caracterizar o HPMCAS de acordo com a granulometria, sendo que o mesmo pode ser fino (F) ou granular (G). O grau fino é usado normalmente para revestimentos entéricos de formas farmacêuticas por ter uma excelente propriedade de formação de filme. Além dessa função, ele também pode ser dissolvido em solventes orgânicos para preparação de dispersões sólidas pelo processo de *spray drying*. O granular é destinado aos processos de HME, devido a sua maior fluidez, favorecendo a alimentação dos materiais na extrusora. A Figura 10 ilustra a forma granular obtida por microscopia eletrônica de varredura. Apesar dos tamanhos de partícula serem importantes, a principal caracterização se refere aos grupos substituintes da cadeia polimérica. Desta forma são encontrados três tipos de HPMCAS: L, M ou H. O HPMCAS – L possui a menor porcentagem de grupos acetil e maior de grupos succinoil. Já o HPMCAS – H possui em sua estrutura uma maior substituição dos grupos acetil e uma menor dos grupos succinoil. O HPMCAS – M possui seus substituintes numa faixa intermediária entre o L e o H (LU et al., 2016). Na Tabela 2 compilada e extraída da farmacopeia americana (USP) e da monografia do produto fornecida pela empresa Ashland Inc. é possível observar a

faixa de valores dos grupos substituintes, incluindo os grupos metoxil e hidroxipropoxil derivados do polímero base HPMC (PHARMACOPEIA, 2014) (SCHWING et al.,).

Figura 9: Estrutura do monômero de HPMCAS derivado do polímero HPMC (preto), destacando os grupos substituintes acetil (vermelho) e succinoil (azul)

Tabela 2: Especificações do produto HPMCAS conforme farmacopeia USP-39, NF 34 e monografia dos produtos Aquasolve™ para os graus L, M e H. (Ashland Inc., Wilmington, DE)

Parâmetros	L	M	H
Aparência	Pó branco a quase branco (tipo F) e na forma de grânulos (tipo G)		
Identificação	Conforme USP-39		
Grupo Metoxil (%)	20 - 24	21 - 25	22 - 26
Grupo Hidroxipropoxil (%)	5 - 9	5 - 9	6 - 10
Conteúdo de Acetil	5 - 9	7 - 11	10 - 14
Conteúdo de Succinoil	14 - 18	10 - 14	4 - 8
Viscosidade (mPa.s)	2,4 - 3,6	2,4 - 3,6	2,4 - 3,6
Ácidos totais (%)	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Perda por secagem (%)	≤ 5	≤ 5	≤ 5

Figura 10: Imagem de Microscopia eletrônica de varredura do polímero HPMCAS puro. Fonte: J. Obara et al

As três grades de HPMCAS tem distintos valores de pH onde os polímeros são solúveis. O HPMCAS – L é solúvel em pH acima de 5,5, o HPMCAS – M acima de 6,0 e por último o HPMCAS – H é solúvel em pH acima de 6,8. A Figura 11 mostra a desintegração em tampão fosfato (USP Pharmacopeia) de comprimidos revestidos, para as diferentes grades de HPMCAS, enfatizando o efeito do pH na solubilidade do polímero (NAGAI et al., 1997).

Figura 11: pH dependência dos três tipos de HPMCAS (L, M e H). Adaptado de (NAGAI et al., 1997)

Embora o uso de HME esteja aumentando nos últimos tempos, ainda existem poucos produtos disponíveis produzidos pela técnica de extrusão a quente e que utilizam este polímero em dispersões sólidas.

Apesar do excelente desempenho do HPMCAS nos processos de extrusão a quente, deve-se ter atenção durante o processo, pois este polímero sofre intensa hidrólise quando submetido ao estresse mecânico em altas temperaturas, levando a formação de ácido acético e ácido succínico livres. Além desta consideração térmica, vale ressaltar que a T_g reportada para o HPMCAS é aproximadamente 120 °C (LU et al., 2016). Isso implica que o processo de extrusão a quente necessita ser feito em temperaturas superiores a esta. Desta forma, torna-se importante o estudo e caracterização do material para se trabalhar com a melhor configuração do equipamento e nas condições ideais para se evitar a degradação do polímero em questão, determinando desta forma as propriedades do material propriamente dito, usando estudos térmicos, mecânicos e reológicos e as condições do processo de extrusão a quente (LU et al., 2016).

Atualmente existem no mercado medicamentos que utilizam a técnica de obtenção de dispersões sólidas utilizando o polímero HPMCAS, tais como Incivo™ (telaprevir) - Janssen-Cilag, utilizado no tratamento da hepatite C crônica. Kalydeco™ (ivacaftor) – Vertex, utilizado no tratamento de pacientes com fibrose cística e Zelboraf® (vemurafenibe) - Roche, indicado para o tratamento de melanoma. Apesar dos dois primeiros medicamentos serem produzidos utilizando a tecnologia de *spray drying* e o último por co-precipitação, é possível ressaltar a eficácia do emprego do polímero HPMCAS para estabilização das dispersões sólidas amorfas (HUANG; DAI, 2014).

1.3.2 – Copovidona

A copovidona é um copolímero constituído pelos monômeros vinilpirrolidona e vinil acetato na proporção de 60:40 (LANGLEY; DINUNZIO; REPKA, 2013), conforme esquema apresentando na Figura 12.

Figura 12: Estrutura do monômero constituinte do polímero polivinilpirrolidona (esquerda), enfatizando a presença da pirrolidona e o polímero copovidona (direita), com seus grupos pirrolidona e vinil acetato. Fonte: Ashland Inc., Wilmington, EUA

O polímero polivinilpirrolidona ou PVP, em seus diversos valores de K, estes relacionados com a viscosidade e com o peso molecular, tem conhecida propriedade aglutinante em granulações via úmida. A pirrolidona, grupamento constituinte do monômero, possui boa propriedade surfactante, favorecendo a interação do polímero com moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas. Esta propriedade desempenha grande importância para as aplicações farmacotécnicas, pois além de aglutinante, este composto auxilia na solubilização dos compostos ativos e também na redução da recristalização (BUHLER, 2005). Além do que, a pirrolidona possui grupamento com característica de receptor de hidrogênio, favorecendo interações do tipo ligação de hidrogênio, as quais são bastante interessantes para interação fármaco/polímero, estabilizando as dispersões sólidas amorfas (DUDHEDIA; AGRAWAL, 2016). Por isso, sua utilização como agentes de solubilização em dispersões sólidas é bem válida. Entretanto, os compostos com maiores valores de K possuem alta temperatura de transição vítrea e uma elevada viscosidade quando fundido, limitando sua utilização em processos de HME (LANGLEY; DINUNZIO; REPKA, 2013).

A inserção do vinil acetato no polímero de PVP levou a formação do copolímero copovidona. A inclusão deste grupo inseriu um caráter hidrofóbico na cadeia, fez com que a Tg diminuísse e reduziu a viscosidade do material fundido, dando uma maior plasticidade ao material e assim, facilitando o processo de extrusão a quente (GUPTA et al., 2014; BUHLER,

2005). Desta forma, a copovidona apresenta em sua cadeia polimérica um grupo surfactante, proveniente da pirrolidona, o que auxilia na interação do fármaco com o meio aquoso. Já o grupo vinil acetato promove uma maior interação da região hidrofóbica do fármaco com o polímero, além de aprimorar as propriedades reológicas do polímero necessárias para extrusão a quente.

A especificação farmacopeica da copovidona é apresentada na Tabela 3. É importante frisar que este composto apresenta solubilidade em água e álcool e, desta forma, também pode ser utilizada para granulação úmida e obtenção de dispersões sólidas por *spray drying*. Sua função aglutinante é bastante explorada em processos de compressão ou compactação por rolos, pois seu formato esférico, como visto na Figura 13, auxilia na fluidez dos pós e sua alta plasticidade, reduz consideravelmente a força de compressão/ compactação (MORONI, 2001). Ele também pode ser utilizado em revestimentos, auxiliando no processo de adesão do filme aos comprimidos (PORTER; FELTON, 2010).

Figura 13: Microscopia eletrônica de varredura do polímero copovidona (Plasdone™ S630), aumento de 250x. Fonte: Ashland Inc., EUA.

Tabela 3: Especificações do polímero copovidona conforme farmacopeia USP-39, NF 34 e monografia do produto PlasdaneTM S-630. (Ashland Inc., Wilmington, EUA)

Parâmetros	Copovidona
Aparência	Pó branco a levemente amarelo de livre fluidez
Identificação	Conforme USP 39
Proporção vinilpirrolidona / vinil acetato	60:40
Valor de K (1% em água)	25 - 31
Peso molecular	~55.000 g/mol
Vinil acetato (ppm)	≤ 5
Vinil pirrolidona (ppm)	≤ 5
Perda por secagem (%)	≤ 5
Resíduos por ignição (%)	≤ 0,1

A alta plasticidade, seu baixo valor de Tg e a sua capacidade surfactante de solubilizar fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos tornam a copovidona um excelente polímero para obtenção de dispersões sólidas por HME. Atualmente existe no mercado os medicamentos Norvir® (ritonavir) e Kaletra® (lopinavir + ritonavir) – ambos desenvolvidos e lançados pela empresa Abbot para o tratamento da infecção pelo vírus da AIDS – que utilizam a copovidona. Com o intuito de melhorar a solubilidade dos fármacos lopinavir e ritonavir, foi utilizado o processo de extrusão a quente utilizando o polímero copovidona para auxiliar na amorfização e estabilização dos compostos ativos (HUANG; DAI, 2014).

1.4 – Flubendazol

Flubendazol (FB), {metil N-[6-(4-fluorobenzoil)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato}, fórmula $C_{16}H_{12}FN_3O_3$, de estrutura molecular ilustrada na Figura 14 é um fármaco anti-helmíntico da classe dos benzimidazóis que age inibindo seletivamente a tubulina dos nematodos, dificultando a formação dos túbulos citoplasmáticos e assim, levando-os a morte (ENTROCASSO et al., 2008). Este ativo possui maior afinidade pela β -tubulina dos parasitas do que pela dos hospedeiros (mamíferos), e logo, mostra-se seguro para ser utilizado como terapia no tratamento de parasitas em humanos e animais (CUMINO; ELISSONDO; DENEGRÍ, 2009). Considerado como fármaco de classe II pelo SCB, atua como um insumo ativo de baixa solubilidade e alta permeabilidade, apresentando desta maneira uma absorção sistêmica muito limitada nas formas farmacêuticas tradicionais (CEBALLOS et al., 2012).

Figura 14: Estrutura molecular do flubendazol

As propriedades físico-químicas do flubendazol foram descritas por M. Vialpando et al. (2016) e reportadas na Tabela 4. Como se pode observar, existe uma limitação considerável da solubilidade do fármaco em água e em alguns solventes orgânicos. Além do que, apresenta um alto Log P, característico de moléculas com caráter hidrofóbico. Pelo primeiro valor do pKa, infere-se que este fármaco é uma base fraca.

Tabela 4: Características físico-químicas do fármaco flubendazol e solubilidade em diversos solventes nas condições ambientes

Característica	Valor	Solvente	Solubilidade (mg/mL)
Massa molar / g mol ⁻¹	313,1	Água	0,005
T _{fusão} (forma cristalina) / °C	238	Metanol	0,11
T _g (forma amorfa) / °C	156	Acetona	0,18
pKa	3,6 e 9,5	Diclorometano	0,14
Log P	3	Ácido fórmico	340

Uma alternativa sugerida por Dominguez-Vazquez et al. (1983) para o aumento da biodisponibilidade do flubendazol foi desenvolver injeções intramusculares do fármaco e avaliá-las em voluntários. Contudo, reações inflamatórias no local da aplicação foram observadas para esta forma farmacêutica, limitando seu uso (DOMINGUEZ-VAZQUEZ et al., 1983). Mackenzie e Geary (2011) desenvolveram formulações contendo o fármaco complexado com hidroxibeta-ciclodextrina, a qual vem apresentou significativa melhoria na absorção em ratos e meriones. O alto custo deste material, entretanto, aliado a um longo processo de produção (agitação, formação do complexo e secagem), podem tornar esta técnica

economicamente inviável. Desta forma, urge o desenvolvimento de novas tecnologias para a melhoria da solubilização do flubendazol e assim, torná-lo disponível para o tratamento de parasitoses sistêmicas.

2. JUSTIFICATIVA

A técnica de extrusão a quente vem se mostrando bastante efetiva para o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis. Desta forma, com o desenvolvimento deste projeto espera-se obter por meio desta técnica, uma dispersão sólida amorfa estável de flubendazol em HPMCAS e/ou copovidona, uma vez que esses polímeros apresentam grande potencial para solubilizar e estabilizar fármacos hidrofóbicos. Assim, surge a oportunidade do desenvolvimento de uma nova formulação farmacêutica para o tratamento de parasitoses sistêmicas causadas por nematodos sensíveis a este medicamento.

3. OBJETIVOS

3.1 – Objetivos Geral

O objetivo geral do presente trabalho é o preparo e a caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol obtidas por extrusão a quente de modo a avaliar a efetividade da tecnologia para a amorfização deste fármaco.

3.2 - Objetivos específicos

- Avaliar a compatibilidade entre o fármaco/polímeros por análise térmica;
- Obtenção de dispersões sólidas por extrusão a quente;
- Caracterizar por análise térmica e difratometria de raio- X de pó as matérias-primas individualmente e os extrusados obtidos;
- Selecionar o polímero e o adjuvante que melhor favorecem a amorfização e estabilização da formulação;
- Avaliar a melhoria da solubilidade do fármaco a partir das análises de dissolução.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 – Material

O flubendazol foi adquirido do fabricante Changzou Yabang-QH Pharmachem CO., LTD (Changzou, Jiangsu, China). Os polímeros Aquasolve™ (**hidroxipropilmetilcelulose acetilsuccinato – HPMCAS LG**), Klucel™ EF (hidroxipropilcelulose – **HPC EF**) e Plasdone™ S630 (**copovidona**) foram gentilmente doados pela empresa Ashland Inc. (Wilmington, EUA). O adjuvante estearato de magnésio foi adquirido da empresa Mallinckrodt Inc. (St. Louis, Estados Unidos).

4.2 – Métodos

4.2.1 – Preparo e caracterização das misturas binárias para os estudos de compatibilidade

Para avaliação da compatibilidade entre polímero e fármaco e adjuvante e fármaco foram preparadas as misturas binárias na proporção 1:1 (massa/massa). Após pesagem, os materiais foram misturados com o auxílio de um pistilo e gral de vidro para serem em seguida caracterizados por TG/DTG e DSC. Os componentes individuais também foram avaliados por análise térmica para efeito de comparação com as misturas físicas.

O estudo de compatibilidade foi realizado por análise térmica, utilizando as seguintes técnicas e condições experimentais:

- a) Termogravimetria e termogravimetria derivada (TG/DTG).

Equipamento: termobalança TGA-60 (*Shimadzu*); Cadinhos: Pt; m_{amostra} : cerca de 5 mg; atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL min^{-1}); razão de aquecimento (β): $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$; faixa de temperatura: 25 a $600 \text{ }^\circ\text{C}$.

- b) Calorimetria exploratória diferencial (DSC).

Equipamento: DSC-60 (*Shimadzu*); Cadinho de Al parcialmente fechado e massa de amostra em torno de 6 mg; atmosfera dinâmica de ar (50 mL min^{-1}), razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$; faixa de temperatura: 25 a $300 \text{ }^\circ\text{C}$. Antes dos experimentos os parâmetros de calibração da instrumentação foram verificados e quando necessário fez-se a calibração empregando os padrões de In^0 (PF $156,6 \text{ }^\circ\text{C}$; $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,54 \text{ J g}^{-1}$) e Zn^0 (PF $419,6 \text{ }^\circ\text{C}$). Para a determinação da T_g dos polímeros copovidona e HPMCAS LG empregou-se as mesmas condições descritas

anteriormente, porém utilizou-se uma curva de aquecimento distinta. Estes materiais foram inicialmente aquecidos de 25 até 140 °C com $\beta=10$ °C min⁻¹ para eliminar suas histórias térmicas. Depois eles foram mantidos nesta temperatura por cinco minutos. Em seguida os materiais foram resfriados até 70 °C. As amostras foram mantidas por cinco minutos na temperatura de 70 °C e finalmente foram aquecidas com $\beta=20$ °C min⁻¹ até atingir 180 °C. As curvas obtidas no segundo aquecimento foram empregadas para a determinação da transição vítrea destes materiais.

4.2.2 – Cinética de decomposição térmica isotérmica

Com o intuito de prever a estabilidade térmica dos componentes flubendazol e copovidona utilizados nos testes de extrusão foi conduzido o estudo da cinética de decomposição pelo método isotérmico (por meio da aplicação da equação de *Arrhenius*), onde é possível calcular a E_a (energia de ativação) para a primeira etapa de perda de massa do processo de decomposição.

A equação de *Arrhenius* utilizada para o cálculo da E_a está descrita abaixo:

$$k(T) = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

onde, A representa o fator frequência ou termo pré-exponencial, E_a a energia de ativação, R a constante geral dos gases (8,31 J.mol⁻¹.K⁻¹) e T , a temperatura absoluta em Kelvin (K).

As análises foram realizadas seguindo as condições descritas abaixo:

Equipamento: termobalança TGA-50 (*Shimadzu*); Cadinhos: Pt; m_{amostra} : cerca de 16 mg; atmosfera ar comprimido (50 mL min⁻¹); razão de aquecimento (β): 20 °C min⁻¹ até atingir uma temperatura 10 °C menor que a temperatura da isoterma ($T_{\text{isoterma}} - 10$ °C), seguido de $\beta = 2$ °C min⁻¹ até temperatura de isoterma (T_{isoterma}). A temperatura foi mantida constante até que pelo menos 5% da massa inicial do composto avaliado fosse perdida. As temperaturas foram determinadas baseando-se no início da degradação térmica dos materiais e misturas e depois definidas 5 temperaturas de trabalho para cada estudo, as quais variam 5 °C uma da outra. Para o polímero copovidona a água adsorvida foi previamente eliminada. Para isto, a amostra foi aquecida com $\beta = 20$ °C min⁻¹ até 150 °C. Neste ponto, o primeiro ciclo de aquecimento foi finalizado e a massa final registrada para então definir a m_{amostra} , seguindo a equação $m_{\text{amostra}} = m_{\text{final}} - m_{\text{água}}$. Portanto, o teste de decomposição isotérmica para a copovidona foi conduzido utilizando a m_{amostra} e $T_{\text{inicial}} = 150$ °C.

4.2.3 – Planejamento de experimentos para HME

Com o objetivo de avaliar a influência dos materiais e suas concentrações na formulação para se obter um processo robusto e um produto amorfo e estável, optou-se para determinar as misturas dos materiais utilizando o planejamento de experimentos. As formulações foram delineadas estatisticamente utilizando o planejamento fatorial de misturas do tipo vértices extremos, com três componentes, sem curvas randomizadas e sem os pontos axiais, por meio do programa Minitab 17 (Minitab, Inc). Como fatores a serem avaliados foram selecionados a faixa de concentração de fármaco, polímero e adjuvante. Os polímeros a serem testados foram a copovidona e HPMCAS LG. Os adjuvantes foram o estearato de magnésio e HPC EF. O estearato de magnésio foi selecionado por ser um lubrificante hidrofóbico, com baixo ponto de fusão, o qual poderá auxiliar na movimentação das cadeias poliméricas e assim, facilitar o processo de extrusão. O HPC EF é um polímero hidrofílico, que também poderá auxiliar na extrusão, por possuir baixa temperatura de transição vítrea e atuar no favorecimento da flexibilidade das cadeias poliméricas. As faixas de cada material utilizado estão detalhadas na Tabela 5. A Tabela 6 resume os experimentos e concentrações geradas pelo programa estatístico Minitab. Como respostas serão avaliadas a amorfização, estabilidade física, o tempo de residência, torque, pressão do material fundido, energia específica empregada, a solubilidade máxima de flubendazol alcançada na dissolução após 120 minutos e velocidade de dissolução.

Tabela 5: Faixa de concentração dos materiais a serem testados no processo de extrusão a quente

Material	Faixa de concentração [%] do material na formulação
Flubendazol	10 – 40 %
Polímero	60 – 90 %
Adjuvante	0 – 20%

Tabela 6: Planejamento de experimentos obtido no programa Minitab 17, utilizando as concentrações de cada componente da fórmula, vértices extremos e sem corridas randomizadas, nem pontos axiais

Formulação	[] Flubendazol	[] Polímero	[] Adjuvante
1 A	10%	Copovidona - 90%	0%
1 B	10%	Copovidona - 70%	Estearato Mg - 20%
1 C	40%	Copovidona - 60%	0%
1 D	20%	Copovidona - 60%	Estearato Mg - 20%
1E	20%	Copovidona - 70%	Estearato Mg - 10%
2 A = 1 A	10%	Copovidona - 90%	0%
2B	10%	Copovidona - 70%	HPC EF - 20%
2 C = 1 C	40%	Copovidona - 60%	0%
2 D	20%	Copovidona - 60%	HPC EF - 20%
2 E	20%	Copovidona - 70%	HPC EF - 10%
3 A	10%	HPMCAS LG - 90%	0%
3 B	10%	HPMCAS LG – 70%	Estearato Mg - 20%
3 C	40%	HPMCAS LG – 60%	0%
3 D	20%	HPMCAS LG – 60%	Estearato Mg - 20%
3 E	20%	HPMCAS LG – 70%	Estearato Mg - 10%
4 A = 3 A	10%	HPMCAS LG - 90%	0%
4 B	10%	HPMCAS LG – 70%	HPC EF - 20%
4 C = 3 C	40%	HPMCAS LG – 60%	0%
4 D	20%	HPMCAS LG – 60%	HPC EF - 20%
4 E	20%	HPMCAS LG – 70%	HPC EF - 10%

4.2.4 - Preparação das dispersões sólidas por meio da extrusão a quente

Os materiais foram pesados em balança analítica marca Sartorius, modelo CP32025. Após pesagem os componentes da formulação foram previamente rinsados em saco plástico e então classificados em moinho cônico, marca Quadro Comil, através de malha 1,0 mm lisa, na velocidade de 1000 rpm. Após moagem, os pós foram adicionados em misturador tipo V, marca Lawes e então misturados por 10 minutos a 20 rpm. Após mescla, a mistura de pós foi adicionada ao funil de alimentação do equipamento de extrusão.

Os extrusados foram obtidos em extrusor dupla rosca, marca Leistritz (Alemanha), modelo/tipo ZSE-18HP, a qual pode ser observada na Figura 15. A alimentação dos pós foi feita por alimentador gravimétrico. Os parâmetros do processo e a configuração das roscas não foram alterados para nenhum teste. A velocidade das roscas de alimentação e da extrusora e a temperatura de trabalho foram mantidas em todos os testes. Para melhor compreensão, as fotos das roscas podem ser observadas na Figura 16. Na Tabela 7 estão descritas as temperaturas de cada zona de aquecimento utilizadas no processo de extrusão.

Após extrusão, os produtos foram classificados em moinho cônico, marca Quadro Comil. Primeiramente foi utilizada a malha 5,0 mm lisa. Posteriormente foi utilizada a malha 2,0 mm raladora e por último a malha 1,0 mm lisa. Para todas as malhas foi utilizada a velocidade do moinho de 3000 rpm.

Figura 15: Extrusora da marca Leistritz, modelo ZSE-18

Figura 16: Configuração das roscas utilizadas no processo de extrusão a quente

Tabela 7: Parâmetros de temperatura utilizados no equipamento durante o processo de extrusão a quente

Zona de Aquecimento	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5	Zona 6	Zona 7	Zona 8	Zona 9
Temperatura	40°C	80°C	110°C	130°C	140°C	150°C	150°C	130°C	135°C

Velocidade das roscas da extrusora: 600 rpm

Velocidade das roscas do alimentador: 300 rpm

4.2.5 – Caracterização dos extrusados

4.2.5.1 – Calorimetria exploratória diferencial modulada (MDSC)

Equipamento: Q2000 (*TA instruments*) com modulação de temperatura; amplitude de modulação (MDSC) foi de $\pm 1,5$ °C a cada 40 segundos com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹; faixa de temperatura de 25 a 300 °C. Cadinho de Al parcialmente fechado e massa de

amostra em torno de 6 mg; atmosfera dinâmica de ar (50 mL min^{-1}). Equipamento foi previamente calibrado com padrão de índio metálico.

4.2.5.2 – Difratometria de Raio-X de pó

Os ensaios de difratometria de raio-X (DRX) pelo método do pó foram realizados para o estudo qualitativo de fases cristalinas e amorfas dos materiais extrusados e dos componentes isolados. Foi utilizado um difratômetro Bruker, modelo D8 Focus, com radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). A varredura foi feita no intervalo de 5 a 90° (2θ), com um passo de $0,07^\circ$ (2θ) e 5 seg/pass . Os dados foram coletados em modo de reflexão.

4.2.5.3 – Ensaio de dissolução

A avaliação da melhoria da solubilidade do fármaco por meio da técnica de HME foi realizada utilizando o estudo de perfil de dissolução comparativo entre extrusados obtidos e o fármaco flubendazol puro utilizando o meio de dissolução HCl pH 1.2.

Para isto, foi escolhida a dosagem de 100 mg de flubendazol, a qual é a mesma dosagem do produto Fluvermal[®] comprimidos, produzido pela empresa Janssen-Cilag e comercializado em alguns países contra parasitoses. Produto não disponível no Brasil até o momento de depósito da dissertação.

Os extrusados obtidos após moagem e o fármaco sozinho foram encapsuladas em cápsula incolor de gelatina, tamanho 00 (Capsugel, EUA). O peso médio indicado para cada formulação são os seguintes:

- Formulações contendo 10% de fármaco = 2 cápsulas 00 contendo 500 mg de produto em cada.
- Formulações contendo 20% de fármaco = 1 cápsula 00 contendo 500 mg de produto.
- Formulações contendo 40% de fármaco = 1 cápsula 00 contendo 250 mg de produto.
- Flubendazol = 1 cápsula 00 contendo 100 mg do fármaco sozinho.

O meio HCl pH 1.2 foi preparado adicionando $20,46 \text{ L}$ de água deionizada e $200,3 \text{ mL}$ (ou $200,46 \text{ g}$) de HCl ($36,5 - 38\%$), densidade 1.185 a 1.192 mg/mL , fabricante J. T. Baker (Avantor Performance Materials Inc, EUA). Efetuou-se a homogeneização do meio por 45 minutos utilizando agitador em hélice, marca Ika, modelo RW 20 a 700 rpm .

Para preparar a curva de calibração do flubendazol no meio HCl pH 1.2, preparou-se a solução estoque na concentração de 1,0 mg/mL utilizando ácido fórmico (Merck, Alemanha) como solvente para o flubendazol. As diluições realizadas estão descritas na Tabela 8 e foi considerada a dosagem de 100 mg para definir as concentrações utilizadas na curva (100mg/900 mL de meio = 0,111 mg/mL). Os extrusados obtidos com o polímero copovidona (Testes 1 e 2) foram avaliados neste meio de dissolução proposto (HCl pH 1.2). Para os extrusados contendo HPMCAS LG (Testes 3 e 4), foi determinado o meio FaSSIF - pH 6,5 para o teste de dissolução. Para este meio, o DMSO (dimetilsulfóxido) foi utilizado para solubilizar o flubendazol durante a preparação da curva de calibração. Entretanto, foram obtidos somente os extrusados provenientes dos Testes 1 e 2 e desta forma foram realizados somente os testes no meio ácido.

Tabela 8: Condições das diluições para a curva de calibração para o meio HCl pH 1.2 utilizando a solução estoque de flubendazol em ácido fórmico na concentração de 1,0 mg/mL

Volume solução estoque (mL)	Volume meio HCl pH 1.2 (mL)	Volume total (mL)	Concentração final (mg / mL)
0,3	9,7	10	0,0300
0,5	9,5	10	0,0500
0,7	9,3	10	0,0700
0,9	9,1	10	0,0900
1,0	9,0	10	0,1000
1,1	8,9	10	0,1100
1,3	8,7	10	0,1300

No ensaio de dissolução foram utilizados 900 mL do meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, aparato I (cestos), 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. A fim de verificar a reprodutibilidade dos resultados obtidos em cada cuba de dissolução, os testes foram realizados em triplicada e avaliada a variação para cada tempo de coleta. Foi utilizado para tal análise o dissolutor marca Agilent, com leitor no UV/Vis,

comprimento de onda de 250 nm. Foram construídas as curvas de dissolução dos extrusados versus flubendazol puro.

4.2.6 – Estudo de estabilidade dos extrusados

A avaliação da estabilidade dos extrusados foi realizada com o objetivo de constatar se o flubendazol foi mantido em sua forma amorfa ao longo do tempo de estudo ou se houve recristalização do fármaco no período determinado.

Desta forma foram elaborados dois protocolos de estudo:

- 1) Estudo em condições ambientais de temperatura e umidade – período: 12 meses
- 2) Estudo em condição acelerada (40 °C e 75% U.R.) – período: 30 dias

Em ambos estudos, os extrusados foram armazenados em sacos plásticos de polipropileno.

Os extrusados submetidos ao estudo de estabilidade foram avaliados após o período determinado por difratometria de raio-X pelo método do pó. Foi utilizado um difratômetro Bruker, modelo D8 Focus, com radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). A varredura foi feita no intervalo de 5 a 90 ° (2θ), com um passo de 0,02° (2θ) e 5 seg/passos. Os dados foram coletados em modo de reflexão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Caracterização térmica e estudos de interação entre o flubendazol e os excipientes

A temperatura inicial da decomposição térmica dos componentes individuais é um parâmetro importante para o processo de HME, pois permite determinar qual a temperatura máxima de trabalho, de modo a evitar a degradação dos componentes da formulação. As Figuras 17 e 18 apresentam as curvas TG/DTG dos componentes individuais aquecidos até 600 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio. O flubendazol apresenta decomposição térmica em três estágios: o primeiro ocorre entre 215 e 260 °C ($T_{\text{onset}} = 215$ °C; $\Delta m_1 = 25\%$); o segundo, entre 320 e 380 °C ($T_{\text{onset}} = 320$ °C; $\Delta m_2 = 37,5\%$); o último estágio inicia-se em aproximadamente 420 °C (T_{onset}), apresentando uma perda de 50% de massa até 600 °C. Já a copovidona inicia sua decomposição aos 270 °C (T_{onset}), com um evento de aproximadamente 33% de perda de massa, seguida por um segundo de decomposição com $T_{\text{onset}} 385$ °C até sua total decomposição. O HPMCAS LG e HPC EF apresentam apenas uma etapa de decomposição, com início de decomposição (T_{onset}) em 220 °C e 217 °C, respectivamente. O estearato Mg apresenta aos 100 °C uma perda de 5% correspondente a água superficial, seguida de uma etapa única de decomposição ($T_{\text{onset}} = 156$ °C).

Conforme observado, pela maior estabilidade térmica de ambos os polímeros, a temperatura limitante de trabalho (temperatura máxima do processo de extrusão) é a temperatura de decomposição do flubendazol, ou seja, 215 °C. Todos os componentes, apresentam pequena perda de massa até cerca de 150 °C (< 5,0 %), devido a eliminação de água superficial.

Figura 17: Curvas TG/DTG obtidas a 10 °C min⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) do flubendazol, copovidona e HPMCAS LG

Figura 18: Curvas TG/DTG obtidas a $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ e sob atmosfera dinâmica de N_2 (50 mL.min^{-1}) do HPC EF e estearato Mg

Para complementar o estudo térmico foram realizados ensaios de DSC das espécies individuais. A curva DSC do flubendazol, ilustrada na Figura 19, evidenciou a endoterma de fusão, seguida do início da decomposição térmica ($T_{\text{onset}} = 233,8\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{pico}} = 245,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 119,8\text{ J/g}$). A Figura 20 ilustra as curvas DSC dos polímeros copovidona e HPMCAS LG, com a indicação das respectivas temperaturas de transição vítrea [Copovidona ($T_g = 107\text{ }^{\circ}\text{C}$) e HPMCAS LG ($T_g = 118\text{ }^{\circ}\text{C}$)], as quais são bem próximas aos valores encontrados na literatura [Copovidona ($T_g = 101\text{ }^{\circ}\text{C}$) e HPMCAS LG ($T_g = 115\text{ }^{\circ}\text{C}$)] (LANGLEY; DINUNZIO; REPKA, 2013). Na Figura 21 a curva DSC do estearato Mg, é possível observar um evento endotérmico bem definido com $T_{\text{onset}} = 108\text{ }^{\circ}\text{C}$, característico da fusão desse material ($T_{\text{pico}} = 122\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $\Delta H = 180,9\text{ J/g}$). A curva de DSC do HPC EF está presente na Figura 22. Não foi possível verificar a T_g deste composto pela mesma ser em temperatura menor que T_{ambiente} e assim, o equipamento utilizado não conseguiu atingi-la para sua determinação. Por isso, consideraremos como ($T_g = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$) (PICKER-FREYER; DÜRIG, 2007; LANGLEY; DINUNZIO; REPKA, 2013).

Figura 19: Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do flubendazol

Figura 20: Curvas de DSC obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e a $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do material HPMCAS LG e copovidona, enfatizando o evento de T_g

Figura 21: Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do estearato Mg

Figura 22: Curva de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do HPC EF

Os valores de T_g são de extrema importância para o processo de extrusão a quente, visto que se deve trabalhar com temperaturas de 15 a 60°C acima dos valores de T_g , de modo a garantir que o polímero esteja na sua forma mais maleável, promovendo a dispersão e solubilização do fármaco (CROWLEY et al., 2007). Assim, a temperatura de trabalho deve ser acima de 122°C e 133°C , para a copovidona e o HPMCAS LG, respectivamente, sempre limitando o valor máximo estabelecido pelos ensaios de TG/DTG (copovidona - temperatura máxima de 220°C ; HPMCAS LG - temperatura máxima de 270°C).

5.1.2 – Cinética de decomposição térmica isotérmica do flubendazol e polímero

O estudo cinético pelo método isotérmico (GALWEY; BROWN, 2002) foi utilizado para prever o tempo em que o fármaco e os polímeros levam para se decompor a uma temperatura específica. Essa abordagem possibilita avaliar a extensão da degradação dos componentes utilizados para extrusão, quando submetidos à temperatura de processo. Nesse estudo foi avaliada a cinética de degradação térmica do flubendazol e da copovidona.

Em função de termobalança ter sido danificada no período de realização dos estudos cinéticos, não foi possível realizar estudos cinéticos para o HPMCAS LG. Porém, as curvas TG/DTG do polímero e dados de literatura (SARODE et al., 2014) sustentam a estabilidade térmica deste para utilização no processo de extrusão.

As curvas TG do estudo cinético do flubendazol são apresentadas na Figura 23, na qual podem ser observados os tempos necessários para decomposição de 5% da massa inicial, nas temperaturas estabelecidas para o estudo (195, 200, 205, 210 e 215 °C). Os resultados estão resumidos na Tabela 9 e o gráfico de *Arrhenius* – $\ln(\text{min}) \times 1/\text{Temperatura (1/K)}$ – é apresentado na Figura 24. Por meio deste gráfico é possível determinar os parâmetros cinéticos da reação de decomposição dos materiais. A E_a é calculada multiplicando o coeficiente angular (inclinação da reta) pela constante dos gases ($8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$). A energia de ativação (E_a) calculada para a primeira etapa de degradação do flubendazol foi de $150,90 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Por meio da equação de Arrhenius e aplicando os valores descritos na Tabela 10, foi possível calcular que uma perda de 5% em massa de flubendazol, a uma temperatura de extrusão de 150 °C, ocorreria em 11 dias. Contudo, podemos inferir avaliando o tempo de residência dos extrusados (tempo em que o material é exposto a temperatura da extrusora), o qual será descrito a frente na Tabela 16, que o processo de extrusão na temperatura de trabalho utilizada (150 °C) não promove a degradação significativa do fármaco.

Figura 23: Curvas TG isotérmicas obtidas sob atmosfera dinâmica de ar da amostra de flubendazol

Tabela 9: Dados extraídos das curvas TG isotérmicas do flubendazol obtidas sob atmosfera dinâmica de ar

T (°C)	T (K)	1/T	t (min)	Ln t
195	468	0,002137	268,70	5,593596
200	473	0,002114	169,34	5,131909
205	478	0,002092	111,85	4,717159
210	483	0,002070	79,92	4,381026
215	488	0,002049	53,10	3,972177

Figura 24: Gráfico de Arrhenius obtida para o flubendazol informado a equação da reta para os resultados obtidos de Ln tempo (minutos) x 1/Temperatura (1/K)

Tabela 10: Tempo de decomposição térmica do flubendazol para 5% de perda de massa na temperatura T

T (°C)	T (K)	1/T	Tempo	Ln t
100	373	0,002681	9,5 anos	15,42
120	393	0,002544	298 dias	12,97
150	423	0,002364	11 dias	9,69

De forma semelhante foi realizada a avaliação da cinética de decomposição do polímero copovidona. Cinco temperaturas foram selecionadas próximas ao início da T_{onset} de decomposição, sendo as mesmas: 255, 260, 265, 270 e 275 °C. Os resultados da análise de termogravimetria podem ser observados na Figura 25 e valores resultantes foram compilados na Tabela 11. O gráfico de *Arrhenius* – Ln tempo x 1/Temperatura (1/K) – é apresentado na Figura 26. Pelos resultados descritos na Tabela 12, estima-se 210 dias para que tal queda de teor acontecesse. A energia de ativação (E_a) calculada para a primeira etapa de degradação da copovidona foi de 137,26 kJ.mol⁻¹. Da mesma forma que foi para o flubendazol, o tempo de residência não foi suficiente para que houvesse uma decomposição significativa do material.

Figura 25: Curvas TG isotérmicas obtidas sob atmosfera dinâmica de ar da amostra de copovidona

Tabela 11: Dados extraídos das curvas TG isotérmicas da copovidona obtidas sob atmosfera dinâmica de ar

T (°C)	T (K)	1/T	t (min)	Ln t
255	528	0,001894	132,64	4,887638691
260	533	0,001876	90,96	4,510419849
265	538	0,001859	75,69	4,326646051
270	543	0,001842	54,76	4,00296
275	548	0,001825	41,36	3,72231423

Figura 26: Gráfico de Arrhenius obtida para a copovidona informado a equação da reta para os resultados obtidos de Ln tempo (minutos) x Temperatura (1/K)

Tabela 12: Tempo de decomposição térmica da copovidona para 5% de perda de massa na temperatura T

T (°C)	T (K)	1/T	Tempo	Ln t
100	373	0,002681	108,6 anos	17,86
120	393	0,002544	11,33 anos	15,60
150	423	0,002364	210 dias	12,62

5.1.3 – Estudo de interação entre flubendazol e excipientes

Com o intuito de avaliar possíveis interações entre o flubendazol e os polímeros e adjuvantes selecionados para as extrusões foram realizados os estudos por termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial das misturas físicas binárias de flubendazol: excipiente (1:1 massa/massa). As Figuras 27 a 30 apresentam as curvas TG/DTG dos componentes individuais e das misturas físicas. A Tabela 13 relata a temperatura de início de decomposição (T_{onset} degradação) destes materiais. É notório que as misturas físicas apresentaram um adiantamento do início da temperatura de decomposição, com exceção do HPC e estearato Mg. Nesses dois últimos, a curva termogravimétrica da mistura física é um somatório dos excipientes individuais. No caso da mistura binária contendo copovidona e da mistura contendo o HPMCAS, entretanto, é possível verificar o surgimento de um novo evento destacado pela curva DTG ($DTG_{\text{pico}} = 199\text{ °C}$ e 195 °C , respectivamente), não observado nos componentes individuais. Apesar disso, na DTG também é possível verificar que o primeiro evento de perda de massa atribuído ao flubendazol foi mantido ($DTG_{\text{pico}} = 215\text{ °C}$). Assim, a

complementação da avaliação pela análise curvas DSC se faz necessário para uma melhor conclusão a respeito do impacto dessa interação.

Figura 27: Curvas TG/DTG do HPMCAS LG, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol: HPMCAS LG sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e β de $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$

Figura 28: Curvas TG/DTG da copovidona, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol: copovidona sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e β de $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$

Figura 29: Curvas TG/DTG do estearato Mg, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol:estearato Mg sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e β de $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$

Figura 30: Curvas TG/DTG do HPC EF, flubendazol e mistura física 1:1 de flubendazol:HPC EF sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e β de $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$

Tabela 13: T_{onset} degradação das misturas físicas copovidona: flubendazol 1:1; HPMCAS LG: flubendazol 1:1; estearato de Mg: flubendazol 1:1 e HPC EF: flubendazol 1:1 e componentes individuais, extraídos das curvas de TG/DTG

Material	T_{onset} degradação (°C)
Flubendazol	215
HPMCAS LG	220
Copovidona	270
Estearato de Mg	156
HPC EF	217
Mistura física copovidona: flubendazol 1:1	199
Mistura física HPMCAS LG: flubendazol 1:1	195
Mistura física estearato de Mg: flubendazol 1:1	151
Mistura física HPC EF: flubendazol 1:1	213

As curvas DSC ilustradas nas Figuras 31 e 32 evidenciam que tanto na mistura binária entre o flubendazol e os polímeros para extrusão (flubendazol/copovidona e flubendazol/HPMCAS LG), e o HPC EF, não ocorreram alterações significativas no comportamento térmico do flubendazol, sendo que os valores de T_{onset} e T_{pico} de fusão da mistura física são próximos daqueles encontrado para o fármaco puro (Tabela 14). Os valores do $\Delta H_{\text{fusão}}$ nas misturas binárias são praticamente a metade daquele da amostra de flubendazol puro. Porém, há de se considerar que se trata de uma estimativa, pois há eventos de degradação térmica ocorrendo concomitantemente. No caso da mistura com copovidona, o valor de $\Delta H_{\text{fusão}}$ corresponde a cerca de 25% menor que o valor teórico para metade do fármaco puro, indicando a possibilidade de ter ocorrido uma amorfização parcial. Tal fato, pode ser comprovado pelo aparecimento de uma transição vítrea na temperatura de 151 °C, o que confirma uma interação física entre as espécies, sendo o evento observado na termogravimetria resultante da menor estabilidade térmica do fármaco amorfo. Para a mistura com estearato Mg, houve o desaparecimento do pico de fusão do flubendazol (Figura 32A). Com base no observado pelos ensaios de termogravimetria, conclui-se que o fármaco se solubilizou no estearato Mg fundido. Neste caso, a compatibilidade entre estes dois componentes foi analisada pelo valor de entalpia de fusão do estearato Mg puro, que se mostrou coerente na mistura. Assim, pode-se inferir que não ocorreram interações natureza

química (reações) entre o fármaco e com os excipientes testados que inviabilizem o desenvolvimento das formulações.

Figura 31: Sobreposição das curvas DSC obtidas a 10 °C/min e sob atmosfera dinâmica de ar das amostras: a) HPMCAS LG, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol /HPMCAS LG); b) copovidona, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol/copovidona)

Figura 32: Sobreposição das curvas DSC obtidas a 10 °C/min e sob atmosfera dinâmica de ar das amostras: a) estearato Mg, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol /estearato Mg); b) HPC EF, flubendazol e mistura física 1:1 (flubendazol/HPC EF)

Tabela 14: Valores de T_{onset} , T_{pico} e $\Delta H_{fusão}$ do flubendazol, estearato Mg e das misturas físicas 1:1 de flubendazol/copovidona; flubendazol/HPMCAS LG; flubendazol/HPC EF; flubendazol/estearato Mg, extraídos das curvas DSC

Material	T_{onset} (°C)	T_{pico} (°C)	$\Delta H_{fusão}$ (J g ⁻¹)
Flubendazol	234	246	119,6
Estearato Mg	108	122	180,9
Mistura física 1:1 – flubendazol/copovidona	234	242	44,8
Mistura física 1:1 – flubendazol/HPMCAS LG	227	239	55,7
Mistura 1:1 - flubendazol e HPC EF	227	245	78,4

* Dados referentes ao estearato Mg, pois o pico de flubendazol ao ser aquecido desapareceu na mistura física.

5.2 – Processo de extrusão a quente

A Tabela 15 apresenta as formulações utilizadas nas extrusões, determinadas pelo planejamento de experimentos para misturas. Durante todos os processos foram mantidos constantes os parâmetros de temperatura de extrusão, velocidade das roscas da extrusora e velocidade das roscas do alimentador.

Tabela 15: Descrição das formulações utilizadas durante os processos de extrusão a quente

Formulação	[] Flubendazol	[] Polímero	[] Adjuvante
1 A = 2 A	10%	90% Copovidona	0%
1 B	10%	70% Copovidona	20% Estearato Mg
1 C = 2 C	40%	60% Copovidona	0%
1 D	20%	60% Copovidona	20% Estearato Mg
1E	20%	70% Copovidona	10% Estearato Mg
2B	10%	70% Copovidona	20% HPC EF
2 D	20%	60% Copovidona	20% HPC EF
2 E	20%	70% Copovidona	10% HPC EF
3 A = 4 A	10%	90% HPMCAS LG	0%
3 B	10%	70% HPMCAS LG	20% Estearato Mg
3 C = 4 C	40%	60% HPMCAS LG	0%
3 D	20%	60% HPMCAS LG	20% Estearato Mg
3 E	20%	70% HPMCAS LG	10% Estearato Mg
4 B	10%	70% HPMCAS LG	20% HPC EF
4 D	20%	60% HPMCAS LG	20% HPC EF
4 E	20%	70% HPMCAS LG	10% HPC EF

Os resultados dos processos de extrusão estão compilados na Tabela 16. Como observado, as extrusões feitas com o polímero copovidona, nas condições determinadas, apresentaram melhor extrusabilidade. Para o HPMCAS LG não foi possível obter extrusados viáveis para o estudo. O motivo do insucesso nos testes ao utilizar este polímero está relacionado a dificuldade de realizar a mistura de flubendazol e HPMCAS LG, quando em seu estado borrachoso. Observou-se que esta mescla de flubendazol e HPMCAS LG obtida nas formulações propostas possui alta viscosidade e, durante o processo de extrusão, a energia

térmica fornecida ao sistema somada a energia mecânica originada do cisalhamento (gerado pelos elementos de mistura) tornaram a energia total do sistema alta o suficiente para que houvesse a carbonização dos componentes, inviabilizando os testes.

Tabela 16: Resultados do processo de HME para as formulações avaliadas

Parâmetro \ Formulação	Torque (%)	Tempo de residência (s)	Pressão material fundido (PSI)	Taxa de alimentação a 300 rpm (Kg/h)	Energia específica empregada (KW/Kg/h) *
1 A = 2 A	48	53	186	1,140	1,9196
1 B	17	63	212	0,780	0,9936
1 C = 2 C	Processo de extrusão insatisfatório	Processo de extrusão insatisfatório	Processo de extrusão insatisfatório	Processo de extrusão insatisfatório	Processo de extrusão insatisfatório
1 D	20	75	200	0,600	1,5197
1 E	24	47	189	0,960	1,1398
2 B	57	52	191	0,740	3,5117
2 D	66	58	186	0,610	4,9327
2 E	65	55	174	0,830	3,5703
3 A, B, C, D e E	Sem extrusão	Sem extrusão	Sem extrusão	Sem extrusão	Sem extrusão
4 A, B, C, D e E	Sem extrusão	Sem extrusão	Sem extrusão	Sem extrusão	Sem extrusão

*Para o cálculo foram usados os valores de 9,4 KW de potência do motor e 1200 rpm como velocidade máxima das roscas.

As imagens dos materiais saindo do equipamento de extrusão podem ser visualizados nas Figuras 33 a 39. O Teste 1A foi o único que apresentou coloração amarela de forma translúcida. A coloração dos outros testes ficou entre amarelo, amarelo dourado e marrom claro, porém todos opacos.

Figura 33: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1A saindo do equipamento (observar coloração transparente)

Figura 34: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1B saindo do equipamento (observar coloração amarela opaca)

Figura 35: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1D saindo do equipamento (observar coloração amarelo/dourado opaco)

Figura 36: Fotografia do extrusado obtido no Teste 1E saindo do equipamento (observar coloração amarela opaca)

Figura 37: Fotografia do extrusado obtido no Teste 2B saindo do equipamento (observar coloração amarela opaca)

Figura 38: Fotografia do extrusado obtido no Teste 2D saindo do equipamento (observar coloração marrom clara opaca)

Figura 39: Fotografia do extrusado obtido no Teste 2E saindo do equipamento (observar coloração marrom clara opaca)

Dentre as formulações contendo copovidona como polímero e estearato Mg como adjuvante, o Teste 1A apresentou maior torque (48%) e maior taxa de alimentação (1,140 Kg/h), devido a maior fluidez dos materiais, principalmente pelo aspecto esférico da copovidona. Ao adicionar estearato Mg — o qual atua como plastificante / lubrificante — observa-se uma redução no valor do torque e na energia específica. Não foi possível obter uma correlação entre formulação e tempo de residência. Com relação aos Testes 2, as formulações 2D e 2E foram as que exigiram do equipamento um maior gasto de energia específica (4,9327 e 3,5703 KW/Kg/h respectivamente) e os mais altos valores de torque (66 e 65%). Ao adicionar o adjuvante HPC EF esperava-se uma redução no valor do torque, de modo a auxiliar no processo de extrusão; isto não foi observado, entretanto, durante a execução dos testes.

A análise dos resultados obtidos pelo planejamento das misturas foi realizada utilizando-se o programa Minitab 17, por meio da avaliação de gráficos de contorno. Para tal, foram selecionadas inicialmente como respostas de processo a pressão do material fundido e o torque.

Avaliando os gráficos de contorno da pressão do material fundido (Figuras 40 e 41) da mistura de flubendazol: copovidona: estearato Mg e de flubendazol: copovidona: HPC EF, infere-se que o aumento da concentração de flubendazol na mistura aumenta a viscosidade do material, o que resulta num bloqueio da sua saída da extrusora. O torquímetro localizado na

parte final do equipamento ao atingir valores de pressão iguais ou superiores a 2000 PSI faz com que a extrusora emita um sinal sonoro de alerta e, logo após, interrompa o processo até que a pressão alcance valores menores.

É clara a importância da concentração de fármaco, da capacidade de solubilização do carreador e da viscosidade do extrusado no favorecimento e na viabilidade do processo de extrusão. A medida em que há um incremento da concentração de flubendazol na mistura observou-se uma maior dificuldade de extrusão, o que pode ser comprovado pelo aumento dos valores de torque. Na temperatura de extrusão definida, o flubendazol por apresentar alta temperatura de fusão, está no estado sólido. No caso de concentrações abaixo de 20% do fármaco verifica-se por DSC e difratometria (discutidos adiante) uma completa solubilização deste no polímero. A partir da temperatura de transição vítrea do polímero (transição para o estado borrachoso) há uma diminuição na sua viscosidade, o que promove a solubilização das partículas sólidas do fármaco pela intensificação da mistura. Assim, o aumento da viscosidade da solução sólida formada é função da proporção de fármaco dissolvida. Porém, tal processo é limitado pela solubilidade do fármaco no polímero. A presença de sólidos não dissolvidos, entretanto, também eleva a viscosidade da mistura, uma vez que se forma uma pasta, dificultando a extrusão. Tal fato foi observado na formulação contendo 40% de flubendazol (Teste 1C), que se encontra cristalina. Corroborando para o que foi descrito, é possível notar que o aumento da copovidona na formulação tem um impacto positivo na pressão do material, facilitando o processo.

Figura 40: Gráfico de contorno de pressão do material fundido para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg

Figura 41: Gráfico de contorno de pressão do material fundido para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF

Com relação a influência dos adjuvantes, o estearato Mg teve maior impacto na pressão do material fundido do que o HPC EF. Assim, maiores concentrações de estearato

favoreceram a redução da pressão no equipamento. Também foi notório que o torque se apresentou favorecido com a inclusão do estearato de magnésio na formulação, como pode ser notado no seu menor valor (Tabela 16). A utilização de lubrificantes e/ou plastificantes, os quais reduzem a Tg do polímero, fazem com que haja um deslizamento mais fácil entre as cadeias poliméricas, levando o produto fundido a uma menor viscosidade e desta forma auxiliando na mescla entre os materiais dispersados (fármaco e excipientes). Desse modo, percebe-se que, principalmente, a utilização de estearato Mg facilitou o processo de extrusão, mesmo para a formulação com 20% de fármaco. Essa melhoria pode ter sido também, devido ao fato de que o estearato Mg auxiliou na solubilização do flubendazol. Tal evento pôde ser deduzido por meio da curva DSC da mistura de estearato Mg: flubendazol, na qual observou a eliminação do pico de fusão do fármaco por solubilização no estearato Mg fundido. O HPC EF foi adicionado com o intuito de melhorar a extrusão, uma vez que é um polímero amorfo que apresenta baixa temperatura de transição vítrea e, na temperatura de trabalho proposta, apresenta cadeias flexíveis o suficiente para tornar o processo facilitado (MOHAMMED et al., 2012). Em nossos experimentos, entretanto, o mesmo mostrou ter menor influência do que o estearato Mg para a melhoria do processo. Assim, diante dos testes realizados com o flubendazol e copovidona, a utilização de um lubrificante/plastificante como o estearato Mg foi mais eficaz do que a utilização de um polímero de baixo ponto de transição vítrea, como o HPC EF.

Em contrapartida, tal qual para a pressão do material fundido, o aumento da concentração de flubendazol interfere de forma considerável no torque do equipamento, prejudicando o processo e a variação da porcentagem de copovidona na mistura impacta de forma mais pronunciada nos testes contendo HPC EF do que com estearato Mg (Figuras 42 e 43), já que este último auxiliou de forma mais efetiva na redução da força empregada pelo equipamento para a rotação das roscas.

Figura 42: Gráfico de contorno de torque para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg

Figura 43: Gráfico de contorno de torque para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF

Sumarizando, temos que quanto maior a porcentagem de fármaco na mistura, mais difícil é a extrusão e, quanto maior a quantidade de polímero, maior a facilidade do processo. Um bom exemplo é a formulação 1C, a qual contém alto teor de fármaco (40%) e nenhum adjuvante. Essa formulação se mostrou-se inviável para o processo devido à alta viscosidade do produto, gerando uma pressão interna e torque superiores a suportada pelo equipamento (pressão interna > 2000 PSI). Como resultado, ao sair do equipamento, o extrusado obtido apresentou-se como uma massa consistente de aspecto totalmente diferente da encontrada nos outros testes, conforme mostrado na Figura 44. A avaliação por difratometria de raios-X dessa formulação é discutida adiante. Nos testes 1D e 2D, ambos com 20% de fármaco e 10% de adjuvante, houve torque maior que os seus comparativos 1B e 2B, os quais possuem 10% de fármaco e 10% de adjuvante. Assim, um valor igual ou superior a 40% de flubendazol na formulação torna o processo inviável e, desta maneira, deve-se propor formulações com valores menores de modo a obter processos tangíveis.

Os testes 3 e 4 mostraram-se inviáveis para as condições empregadas (temperatura, velocidades e configuração das roscas). Todos geraram um produto com odor característico de material carbonizando e de coloração escura, como pode ser observado na Figura 45, não sendo, portanto, avaliados em nenhuma análise. Deste modo, ressalta-se que o polímero HPMCAS LG, nas condições de extrusão definidas, não se mostrou adequado para uso em formulações de flubendazol. Outros ensaios com mudanças na temperatura de trabalho, configuração das roscas, velocidades de alimentação e das roscas, poderiam levar a uma conclusão mais definitiva sobre a possibilidade de se utilizar este excipiente na obtenção de dispersões sólidas amorfas de flubendazol.

Portanto, os extrusados obtidos nos Testes 1C (2C) e todos os que foram realizados com o polímero HPMCAS LG (Testes 3 e 4) não foram obtidos de forma satisfatória.

Figura 44: Fotografia do material extrusado obtido no Teste 1 C

Figura 45: Fotografia do material extrusado obtido no Teste 3 A representando o aspecto de degradação dos Testes 3 e 4

5.3 – Caracterização físico-química dos extrusados obtidos

A caracterização físico-química dos extrusados foi realizada com o objetivo de avaliar a influência da formulação e processo no sucesso ou insucesso em se obter dispersões sólidas amorfas e estáveis e seu impacto na dissolução do fármaco.

5.3.1 – Caracterização por calorimetria diferencial exploratória

As Figuras 46 a 52 apresentam as curvas DSC dos extrusados obtidos e os referidos excipientes utilizados nos testes. Os ensaios foram realizados com a finalidade de se verificar a amorfização do flubendazol por meio da eliminação do pico de fusão característico do fármaco. Como já elucidado, o flubendazol funde na temperatura de 246 °C e o estearato Mg a 122 °C. Os polímeros copovidona, HPC EF, por serem amorfos, não apresentam ponto de fusão específico, mas temperatura de transição vítrea. Apesar dos resultados dos materiais isolados tenham sido discutidos nos tópicos anteriores, as curvas de DSC dos componentes individuais foram construídas juntamente com a curva de cada extrusado de modo a visualizar a presença ou ausência do pico de fusão do fármaco. Para os testes em que os picos estão ausentes, considera-se que o arranjo cristalino foi desfeito e, desta forma, as moléculas de flubendazol apresentaram-se dispersas aleatoriamente, condição esta, dos sistemas amorfos.

As curvas DSC das formulações 1A, 1B, 1D, 1E, 2B, 2D e 2E não exibiram nenhum evento térmico de primeira ordem como, por exemplo, a fusão. Constatou-se, entretanto, apenas eventos de segundas ordem, os quais são atribuídos a ocorrência de transições vítreas das dispersões sólidas amorfas do flubendazol. É importante destacar que o pico de fusão do estearato Mg também foi eliminado, mostrando que este material também se amorfizou após o processo de extrusão.

Figura 46: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do Teste 1A, copovidona e flubendazol

Figura 47: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do Teste 1B, copovidona, estearato Mg e flubendazol

Figura 48: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do Teste 1D, copovidona, estearato Mg e flubendazol

Figura 49: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do Teste 1E, copovidona, estearato Mg e flubendazol

Figura 50: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do Teste 2B, copovidona, HPC EF e flubendazol

Figura 51 – Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e a $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ do Teste 2D, copovidona, HPC EF e flubendazol

Figura 52: Curvas de DSC obtida sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) e a 10 °C. min⁻¹ do Teste 2E, copovidona, HPC EF e flubendazol

O flubendazol possui a T_{onset} de fusão = 233 °C e T_{pico} = 245 °C. Entretanto, nos ensaios de DSC das formulações 1 e 2 (com exceção da 1C) houve supressão do pico de fusão do fármaco, levando a crer que todas as fórmulas testadas apresentaram este insumo na forma amorfa. Com o intuito de se determinar a temperatura de transição vítrea dos extrusados amorfos, foi aplicada a técnica de calorimetria exploratória diferencial modulada (MDSC). Para este estudo foram avaliados os eventos reversíveis na faixa de temperatura de 90 a 200 °C. A Figura 53 apresenta a curva de MDSC com fluxo de calor reversível em função da temperatura do Teste 1A e os resultados de todos os testes obtidos estão compilados na Tabela 17. Portanto, como podemos observar, alguns testes apresentaram para a copovidona uma temperatura de transição vítrea próxima a 109 °C. Para outros, este evento não foi detectado na faixa de avaliação e em alguns os valores foram menores que o encontrado na literatura (LU et al., 2017). Isso pode ser devido a adição de adjuvantes, como o estearato Mg, por este reduzir a temperatura de transição vítrea do polímero.

O outro evento térmico detectado, na faixa de estudo, foi a transição vítrea do flubendazol amorfo, a qual variou de teste para teste, ficando em torno de 160 °C. Nos testes 1D, 2D e 2E este evento não pode ser detectável na faixa de análise.

A presença de duas transições vítreas demonstra que o sistema formado pela copovidona e pelo flubendazol amorfo possui duas fases distintas.

Tabela 17: Temperatura transição vítrea (Tg) dos extrusados – Tg 1 (copovidona) / Tg 2 (flubendazol) analisado na faixa de 90 – 200 °C

Teste	Tg 1 (°C)	Tg 2 (°C)
1A	106	159
1B	109	165
1D	99	Não detectável
1E	109	184
2B	Não detectável	160
2D	106	Não detectável
2E	102	Não detectável

Figura 53: Curva de MDSC obtida sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹) e a 10 °C. min⁻¹ do Teste 1A, enfatizando o evento de transição vítrea da copovidona (106 °C) e flubendazol (159 °C)

5.3.2 – Caracterização por difratometria de raio-X de pó

Para confirmar os ensaios de DSC as amostras obtidas foram caracterizadas por difratometria de raio-X de pó. Os difratogramas dos extrusados e dos materiais que compõem as suas formulações estão ilustrados nas Figuras 54 a 60.

Figura 54: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona e flubendazol e do Teste 1A

Figura 55: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol, estearato Mg e do Teste 1B

Figura 56: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol, estearato Mg e do Teste 1D

Figura 57: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol, estearato Mg e do Teste 1E

Figura 58: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e do Teste 2B

Figura 59: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e do Teste 2D

Figura 60: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e do Teste 2E

Os resultados obtidos por difratometria de raio-X de pó confirmaram a hipótese de que os extrusados dos Testes 1 e 2 foram amorfizados pelo processo de HME. É visível que nos testes não houve presença de nenhum pico característico do flubendazol e do estearato Mg, únicos compostos cristalinos utilizados nas formulações propostas.

Para as formulações 1D e 2D foram realizadas análise da mistura simples de flubendazol, copovidona e estearato Mg e flubendazol, copovidona e HPC EF nas concentrações das formulações propostas. A intenção desta análise foi verificar se a copovidona estaria encobrindo o pico do flubendazol, por ela ter um caráter amorfo característico e estar em grande quantidade na formulação. Porém, como pode ser observado na Figura 61, estão presentes os picos do estearato Mg e do flubendazol na mistura física e na Figura 62 está presente apenas os picos de flubendazol, por ser o único componente cristalino. Assim, infere-se pela difratometria de raios X pelo método do pó que a presença dos excipientes copovidona, estearato de magnésio e HPC EF não interferem ocasionando um falso positivo para a amorfização do flubendazol.

Figura 61: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e estearato Mg e da mistura física da formulação 1D

Figura 62: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona, flubendazol e HPC EF e da mistura física da formulação 2D

Mesmo com o Teste 1C tendo seu processo reprovado por conta do alto valor do torque e pressão do material fundido, o extrusado obtido foi analisado para avaliar o impacto dessa condição drástica na amorfização do flubendazol. A Figura 63 apresenta o resultado desta análise, a qual evidencia que o fármaco mantém sua cristalinidade, sendo observado os picos característicos do flubendazol. Esse ensaio veio reafirmar, portanto, que o uso de altas concentrações deste composto ativo não são viáveis para a extrusão e, também, para o sucesso da sua amorfização no polímero copovidona.

Figura 63: Difratoograma comparativo dos materiais copovidona e flubendazol e Teste 1C mostrando a forma cristalina do fármaco no teste

5.3.3 – Estudos de dissolução comparativa dos extrusados

Com o intuito de avaliar o impacto da amorfização do flubendazol na solubilidade deste fármaco e a interferência qualitativa e quantitativa de cada componente da formulação, foram realizados estudos de dissolução comparativa entre os extrusados obtidos e o flubendazol puro. Para isto, os extrusados foram pesados e colocados em cápsulas de forma a se obter uma dosagem final de 100 mg de flubendazol, a mesma do medicamento Fluvermal® comercializado pela Janssen-Cilag, porém não autorizado para venda até o momento do depósito desta dissertação para comercialização no Brasil. Foram construídos perfis de dissolução de flubendazol proveniente dos extrusados versus o flubendazol puro, relacionando a média dissolvida (%) em função do tempo (minutos), sendo que o 100% corresponde a dissolução completa da dose, ou seja, 100 mg do ativo, solubilizado no meio de dissolução (HCl, pH 1.2). Observou-se uma variação no tempo desintegração da cápsula na cuba de dissolução, culminando em um alto desvio padrão relativo (DPR) nos tempos iniciais do teste.

As Figuras 64 a 70 mostram os perfis de dissolução e as fotografias do aparato cesto utilizados nos ensaios. Vale a pena ressaltar que alguns testes apresentaram material residual dos extrusados após o último tempo de coleta. Os valores nominais da % dissolvida de cada teste em cada tempo de coleta, a média das três cubas avaliadas e o DPR destes três resultados estão expostos nas Tabelas 18 a 24.

Figura 64: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1A e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a 37 °C ± 1 °C, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1A)

Tabela 18: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1A e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e o DPR (%)

Tempo da coleta (min)	% Dissolvida 1	% Dissolvida 2	% Dissolvida 3	Teste 1A	DPR %	FB	DPR %
5	7,93	2,20	4,74	4,95	58,00	0,34	0,15
10	24,76	14,00	19,41	19,39	27,75	0,56	0,14
15	40,49	28,42	37,43	35,45	17,70	0,67	0,16
30	70,01	66,12	73,78	69,97	5,47	1,03	0,28
45	89,72	87,46	87,98	88,39	1,34	1,29	0,34
60	96,20	95,60	94,92	95,57	0,67	1,54	0,52
75	97,08	97,43	97,00	97,17	0,24	1,70	0,52
90	97,42	97,51	97,15	97,36	0,19	1,81	0,49
105	97,30	97,50	97,17	97,32	0,17	1,92	0,49
120	97,22	97,56	97,20	97,33	0,21	1,97	0,43

Figura 65: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1B e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1B)

Tabela 19: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1B e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%)

Tempo da coleta (min)	% Dissolvida 1	% Dissolvida 2	% Dissolvida 3	Teste 1B	DPR %	FB	DPR %
5	0,44	0,08	0,53	0,35	68,09	0,34	0,15
10	1,81	1,15	1,14	1,37	28,01	0,56	0,14
15	3,92	3,64	3,12	3,56	11,37	0,67	0,16
30	10,14	9,41	8,96	9,5	6,30	1,03	0,28
45	13,79	13,74	13,15	13,56	2,62	1,29	0,34
60	16,39	17,13	15,9	16,47	3,76	1,54	0,52
75	18,63	19,95	18,31	18,96	4,58	1,70	0,52
90	20,79	22,61	20,35	21,25	5,64	1,81	0,49
105	22,83	25,24	22,37	23,48	6,56	1,92	0,49
120	25,42	27,43	24,4	25,75	5,99	1,97	0,43

Figura 66: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1D e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1D)

Tabela 20: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1D e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%)

Tempo da coleta (min)	% Dissolvida 1	% Dissolvida 2	% Dissolvida 3	Teste 1D	DPR %	FB	DPR %
5	0,12	0,14	0,14	0,13	7,18	0,34	0,15
10	0,56	0,44	0,44	0,48	14,04	0,56	0,14
15	1,05	0,94	0,98	0,99	5,87	0,67	0,16
30	2,50	2,38	2,23	2,37	5,61	1,03	0,28
45	3,55	3,35	3,39	3,43	3,16	1,29	0,34
60	4,50	4,09	4,47	4,35	5,29	1,54	0,52
75	5,48	4,98	5,57	5,35	5,94	1,70	0,52
90	6,64	6,03	6,55	6,41	5,19	1,81	0,49
105	7,35	6,74	7,36	7,15	4,96	1,92	0,49
120	8,13	7,50	8,09	7,91	4,49	1,97	0,43

Figura 67: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 1E e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 1E)

Tabela 21: Dados do estudo de dissolução para o Teste 1E e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%)

Tempo da coleta (min)	% Dissolvida 1	% Dissolvida 2	% Dissolvida 3	Teste 1E	DPR %	FB	DPR %
5	0,20	0,30	0,22	0,24	22,12	0,34	0,15
10	0,92	1,31	0,98	1,07	19,71	0,56	0,14
15	2,12	2,81	2,52	2,48	13,92	0,67	0,16
30	6,05	7,19	7,09	6,78	9,29	1,03	0,28
45	9,40	11,31	10,87	10,53	9,50	1,29	0,34
60	12,34	14,20	13,85	13,46	7,34	1,54	0,52
75	14,66	16,94	16,13	15,91	7,26	1,70	0,52
90	16,72	19,49	18,10	18,10	7,65	1,81	0,49
105	18,07	21,35	19,38	19,60	8,42	1,92	0,49
120	19,33	22,91	20,57	20,94	8,68	1,97	0,43

Figura 68: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 2B e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 2B)

Tabela 22: Dados do estudo de dissolução para o Teste 2B e do flubendazol puro (FBZ), incluindo % dissolvida e a DPR (%)

Tempo da coleta (min)	% Dissolvida 1	% Dissolvida 2	% Dissolvida 3	Teste 2B	DPR %	FB	DPR %
5	4,22	1,36	0,82	2,13	85,69	0,34	0,15
10	14,46	5,51	3,87	7,95	71,70	0,56	0,14
15	22,41	10,24	7,71	13,45	58,43	0,67	0,16
30	39,65	23,99	20,54	28,06	36,30	1,03	0,28
45	52,15	34,70	30,77	39,21	29,03	1,29	0,34
60	60,26	43,81	39,26	47,78	23,12	1,54	0,52
75	68,20	53,36	46,86	56,14	19,48	1,70	0,52
90	74,99	63,46	54,09	64,18	16,31	1,81	0,49
105	79,46	72,68	60,54	70,89	13,52	1,92	0,49
120	82,81	80,85	66,41	76,69	11,68	1,97	0,43

Figura 69: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 2D e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 2D)

Tabela 23: Dados do estudo de dissolução para o Teste 2D e do flubendazol puro, incluindo % dissolvida e a DPR (%)

Tempo da coleta (min)	% Dissolvida 1	% Dissolvida 2	% Dissolvida 3	Teste 2D	DPR %	FB	DPR %
5	2,58	4,15	3,87	3,53	23,66	0,34	0,15
10	5,64	10,67	10,50	8,94	31,96	0,56	0,14
15	19,72	20,14	19,44	19,77	1,78	0,67	0,16
30	34,06	33,30	35,17	34,18	2,76	1,03	0,28
45	37,43	34,44	35,64	35,84	4,20	1,29	0,34
60	37,36	35,01	34,85	35,74	3,93	1,54	0,52
75	36,24	35,56	34,02	35,27	3,23	1,70	0,52
90	35,81	36,46	33,28	35,18	4,78	1,81	0,49
105	36,01	35,67	34,09	35,26	2,91	1,92	0,49
120	36,32	34,29	34,29	34,97	3,36	1,97	0,43

Figura 70: Perfil de dissolução comparativo entre o Teste 2E e o flubendazol puro, realizado no meio HCl pH 1.2 a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando aparato I a 100 rpm de rotação e tempos de coleta de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 minutos. Observar os cestos após período do teste (Foto referente ao teste 2E)

Tabela 24: Dados do estudo de dissolução para o Teste 2E e do flubendazol puro, incluindo % dissolvida e a DPR (%)

Tempo da coleta (min)	% Dissolvida 1	% Dissolvida 2	% Dissolvida 3	Teste 2E	DPR %	FB	DPR %
5	3,60	3,30	4,38	3,76	14,80	0,34	0,15
10	7,03	4,55	8,88	6,82	31,83	0,56	0,14
15	12,97	7,10	14,53	11,54	33,95	0,67	0,16
30	31,16	20,67	29,87	27,23	21,01	1,03	0,28
45	35,07	27,09	33,24	31,80	13,15	1,29	0,34
60	37,86	29,56	35,63	34,35	12,51	1,54	0,52
75	39,23	32,45	37,32	36,33	9,62	1,70	0,52
90	40,62	37,74	40,44	39,60	4,07	1,81	0,49
105	40,01	38,37	40,31	39,56	2,64	1,92	0,49
120	40,44	43,58	40,24	41,42	4,52	1,97	0,43

Como pode ser observado, independentemente da formulação, houve um incremento considerável da dissolução do fármaco presente na dispersão sólida comparado com o fármaco puro cristalino. Foi possível verificar também durante os ensaios que o fármaco puro, por ser uma substância muito hidrofóbica ($\log P = 3$), dificulta a entrada de água na cápsula e permanece praticamente intacto ao final do teste de dissolução, como pode ser visto na Figura 71.

Figura 71: Cestos utilizado no estudo de dissolução do flubendazol puro. Observar aspecto do produto após o ensaio

Dentre todos os extrusados o Teste 1A, composto por 10% de flubendazol e 90% de copovidona, foi o que apresentou o melhor resultado de dissolução. Em 60 minutos mais de 95% do fármaco já estava dissolvido no meio. O teste foi realizado até 120 minutos com o objetivo de avaliar se a condição solubilização do fármaco era mantida ou se haveria precipitação do mesmo, por meio da redução da porcentagem dissolvida. Como observado na Tabela 18, o flubendazol manteve-se totalmente dissolvido durante as duas horas de ensaio.

Os testes que continham estearato Mg (adjuvante para o processo de extrusão) apresentaram o maior retardo na dissolução do flubendazol. Isso porque este lubrificante de caráter hidrofóbico fez com que a água fosse repelida dos grânulos contendo o fármaco, mantendo o extrusado praticamente intacto nos cestos usados no teste, conforme pode ser visto nas Figuras 65, 66 e 67. Além disso, o aumento da concentração do fármaco inibiu mais ainda sua dissolução, como pode ser visto no Teste 1D, cuja formulação continha 20/60/20% (flubendazol/copovidona/estearato Mg) e apresentou o pior resultado dentre os Testes 1 (dissolução inferior a 10% em 120 minutos). O Teste 1B (10/70/20%) quase atingiu a marca de 26% dissolvido aos 120 minutos, sem a presença aparente de precipitação. O Teste 1E (20/70/10%), mostrou ser o segundo pior resultado dos Testes 1, dissolvendo

aproximadamente 21% em 120 minutos. No entanto, a baixa dissolução destes dois testes é justificável pela alta concentração de estearato Mg em suas formulações.

Com relação ao Teste 2, a concentração do fármaco na formulação interferiu negativamente na dissolução. No caso destes, foram utilizados o polímero HPC EF como adjuvante de extrusão. Apesar deste excipiente ser solúvel em água, ele gelifica quando em maiores concentrações e, desta forma, atua como modulador da dissolução. Portanto, quanto maior a sua concentração e a do fármaco no estudo, menor foi a dissolução do ativo. Assim, o Teste 2B (10/70/20% - flubendazol/copovidona / HPC EF), apresentou quase 77% em 120 minutos, o qual permitiu que ele fosse considerado o melhor resultado dos extrusados do Teste 2. O Teste 2E (20/70/10%), apresentou 41% de dissolução em 120 minutos e o Teste 2D (20/60/20%) obteve aproximadamente 35%. Estes dois últimos apresentaram resquício de material no cesto ao final da análise e, como pode ser avaliado, a formulação do Teste 2D resultou na menor dissolução dentre seus semelhantes.

Desta forma, é possível afirmar que as formulações dos Testes 1D e 2D apresentaram as menores taxas de dissolução do fármaco no tempo do estudo. Entretanto, mesmo nos extrusados que apresentaram baixa taxa de dissolução, em todos os testes avaliados, houve considerável incremento em sua solubilidade quando comparado ao fármaco sozinho, o qual se dissolveu apenas 2% no tempo da análise. Tal fato, é explicado pelos resultados de caracterização, discutidos anteriormente, que indicam a amorfização do fármaco promovida pela tecnologia empregada.

5.3.4 Dissolução e estudo dos gráficos de contorno

A utilização do planejamento experimental e a construção de gráficos de contorno permitiu uma visão mais clara dos aspectos relativos a dissolução das formulações. Como respostas para a performance de dissolução dos extrusados obtidos foram consideradas a velocidade de dissolução e a porcentagem dissolvida de flubendazol após 120 minutos de análise. A velocidade de dissolução foi determinada, para fins de comparação, a partir do valor do coeficiente angular da equação da reta que representa a porção linear do perfil de dissolução de cada formulação.

Avaliando os resultados de porcentagem dissolvida em 120 minutos, percebe-se que a concentração de copovidona e do adjuvante foram os componentes que mais impactaram na dissolução do flubendazol. Na medida em que há uma redução do adjuvante e um incremento

do polímero, podemos verificar um aumento na % do fármaco dissolvida. A influência do estearato Mg foi maior que o HPC EF para este fator em discussão, devido a alta hidrofobicidade do estearato Mg que dificultou a penetração do meio de dissolução através dos grânulos dos extrusados. Essa característica deste adjuvante fica ainda mais evidente e tem maior impacto quando a concentração do fármaco aumenta. O HPC EF também afeta a dissolução por formar um gel em altas concentrações, modulando a liberação do fármaco.

Desta forma, por meio dos gráficos de contorno, apresentados nas Figuras 72 e 73, verifica-se que a resposta da % dissolvida de flubendazol tem forte relação com a concentrações de adjuvante (principalmente o estearato Mg) e de flubendazol na formulação. Congruentemente, pode-se inferir que quanto menor a participação destes dois elementos na composição do extrusado, maior será a de copovidona, favorecendo desta maneira, a dissolução do flubendazol no meio.

Figura 72: Gráfico de contorno da % dissolvida de flubendazol em 120 minutos para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg

Figura 73: Gráfico de contorno da % dissolvida de flubendazol em 120 minutos para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF

A última resposta avaliada da mistura de componentes foi a velocidade de dissolução do fármaco no meio (Figuras 74 e 75). Como já discutido anteriormente, verifica-se a grande influência do estearato Mg na velocidade de dissolução, em função da hidrofobicidade. Outro fator de grande importância evidenciado foi a concentração de flubendazol; quanto maior a sua presença na fórmula, menor a velocidade de dissolução. De forma oposta, a porcentagem de copovidona favorece o aumento da velocidade de dissolução do fármaco, tanto para a mistura contendo estearato Mg, quanto para a de HPC EF. Para esta mistura, o HPC EF exerceu menor impacto na velocidade de dissolução, quando comparado com o estearato Mg; a concentração de fármaco, entretanto, apresentou maior influência. Por fim, a velocidade de dissolução é reduzida com o aumento da concentração de fármaco e do adjuvante utilizado, sendo mais pronunciado para o estearato Mg; de forma contrária, esta é favorecida com o aumento a porcentagem de copovidona na mistura.

Figura 74: Gráfico de contorno da velocidade de dissolução para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg

Figura 75: Gráfico de contorno da velocidade de dissolução para a mistura flubendazol: copovidona: HPC EF

5.4 – Regiões ideais para extrusão de flubendazol

Com base nas respostas alcançadas do processo, como a pressão do material fundido, o torque, o aspecto do extrusado obtido, a porcentagem dissolvida e a velocidade de dissolução obtidas é possível avaliar qual a região do gráfico de contorno que fornece as condições ideais de obtenção do extrusado na perspectiva de viabilidade de processo e melhoria da solubilização do flubendazol. Para tal, foram estipulados os valores considerados satisfatórios para as respostas de processo e dissolução do fármaco, sendo eles: pressão do material fundido entre 10 a 1000 PSI; torque entre 10 a 70%; dissolução mínima aceitável de 70% do fármaco em 120 minutos e máxima de 100%; e velocidade de dissolução mínima de 1 e máxima de 3 (unidades arbitrárias).

Figura 76: Gráfico de contorno da mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg para as respostas de pressão do material fundido, torque, % dissolvida em 120 minutos e velocidade dissolução

Gráfico de contorno da mistura flubendazol, copovidona e estearato Mg
(Proporção dos componentes)

Por meio do gráfico de contorno para a mistura flubendazol: copovidona: estearato Mg (Figura 76) é possível verificar que as formulações que atingem as respostas desejadas para processo e dissolução estão destacadas na área em branco, próximo ao vértice inferior esquerdo. Isto significa que para se obter uma formulação ideal, a porção de copovidona deverá ser próxima a 90% e a quantidade de flubendazol e estearato Mg serem as menores

possíveis. Os limites superiores do torque e da pressão do material fundido são atingidos quando a concentração de flubendazol é aumentada na fórmula, interferindo negativamente no processo. Já o limite inferior da quantidade de fármaco dissolvida e a menor velocidade de dissolução são alcançados quando as concentrações de flubendazol e estearato Mg são incrementadas na mistura.

De forma semelhante, foi analisada a região que proporcionaria uma formulação que atinja os valores desejáveis para o processo e para a dissolução da mistura de flubendazol: copovidona: HPC EF. Como observado na Figura 77, a melhor proporção dos constituintes para se obter um processo e produto idealizado localiza-se também no vértice inferior esquerdo, marcado em branco. Verificamos nesse gráfico que o torque é mais sensível para a maiores concentrações de flubendazol e de HPC EF e a pressão do material fundido para a concentração de flubendazol. A fração de HPC EF na formulação tem uma interferência maior na velocidade de dissolução do que na dissolução do fármaco propriamente dito. Isso é possível, pois este adjuvante, em maiores concentrações, atua como um modulador da velocidade de dissolução por formar uma matriz hidrofílica de liberação controlada. Nota-se também que a utilização do HPC EF resulta em menor interferência na dissolução do fármaco que o estearato Mg, possibilitando o uso de maiores concentrações desse material, sempre tomando as devidas precauções para não prejudicar a velocidade de dissolução.

Desta forma, para se obter os resultados acima esperados deve-se propor uma formulação onde o flubendazol esteja presente próximo a 10% (1 a 15%) e a copovidona em maior proporção (85 – 99%). Caso sejam adicionados adjuvantes, o estearato Mg deverá ser adicionado com cautela (0 – 3%), pois o mesmo interfere na solubilidade e na velocidade de dissolução. Já o HPC EF, se incluído, deve ser de forma moderada, por conta do seu impacto na modulação da dissolução (0 – 5%).

Figura 77: Gráfico de contorno da mistura flubendazol: copovidona: HPC EF para as respostas de pressão do material fundido, torque, % dissolvida em 120 minutos e velocidade dissolução

Gráfico de contorno da mistura de flubendazol, copovidona e HPC EF (Proporção dos componentes)

5.5 – Estudo de estabilidade dos extrusados

É sabido que o fármaco amorfo por ser um sistema de alta energia livre de Gibbs apresenta forte tendência em se reorganizar e retornar a forma cristalina mais estável (de menor energia). Desta maneira dispersões sólidas amorfas cuja interação entre fármaco e a fase dispersante for fraca ou ausente a recristalização será inerente com o passar do tempo. Por isso, faz-se necessário avaliar a estabilidade das dispersões sólidas obtidas por extrusão a quente quanto a manutenção do fármaco na fase amorfa.

Portanto os Testes 1A, 1B, 1D, 1E, 2B, 2D e 2E obtidos nas extrusões foram avaliados após armazenamento em saco plástico de polipropileno em temperatura ambiente por 12 meses, sem controle de umidade, e em câmara de estabilidade a 40°C e 75% de umidade relativa por 30 dias.

A difração de raio-X de pó foi a metodologia utilizada para avaliar se os testes apresentam o fármaco amorfo ou com indício de recristalização após o tempo de estudo. Os difratogramas de raio-X de pó obtidos para a condição ambiental foram apresentados na Figura 78. Já os resultados da condição estressante estão relatados na Figura 79.

Figura 78: Comparativo dos difratogramas dos extrusados em sua condição inicial e após 12 meses em condição ambiente

Figura 79: Comparativo dos difratogramas dos extrusados em sua condição inicial e após 30 dias nas condições de 40°C e 75% U.R.

Ao avaliar os resultados é possível inferir que a forma amorfa se manteve durante os 12 meses de armazenamento na condição ambiente. Isto porque nenhum pico referente ao flubendazol foi detectado pela metodologia empregada.

Já para a análise realizada com as amostras submetidas as condições de estabilidade acelerada, o teste 2D apresentou indício de início de recristalização, por apresentar um pico próximo ao encontrado para o flubendazol, conforme demonstrado com a seta na Figura 79.

Portanto, entende-se que em todos os testes, exceto o 2D apresentaram-se estáveis para a mistura de flubendazol e copovidona mais o adjuvante utilizado (estearato Mg ou HPC EF). Os testes com estearato Mg podem ter sido mais estáveis por conta deste excipiente auxiliar na solubilização do flubendazol na copovidona em altas temperaturas (fato este discutido previamente); o teste 2D foi mais crítico, pois foi o que utilizou menor quantidade de copovidona (60%) em sua formulação quando comparado ao Teste A (90%) e B e E (70%), corroborando mais uma vez para mostrar a importância da quantidade de copovidona na fórmula para o processo, solubilização e estabilização do flubendazol.

6. CONCLUSÃO

Na tecnologia de extrusão a quente a mistura e aquecimento até altas temperaturas de um carreador, em seu estado fundido, e o fármaco, resulta em uma dispersão sólida, em que o ativo pode estar dissolvido (amorfo) ou em dispersão cristalina. Nesse contexto, por meio de estudos de pré-formulação por análise térmica, foi possível afirmar que os polímeros copovidona e HPMCAS LG e os adjuvantes estearato Mg e HPC EF são compatíveis com o fármaco flubendazol, podendo ser utilizados em formulações para HME. Foi possível também obter informações sobre o comportamento térmico dos componentes, podendo-se assim, definir as temperaturas de transição vítrea e de início de degradação, parâmetros importantes para o desenvolvimento do processo. Verificou-se que a temperatura mínima de trabalho para o polímero copovidona é de 122 °C e para o HPMCAS de 130 °C, estabelecendo-se como a temperatura máxima limitante no processo 215 °C, em que ocorre o início de degradação do flubendazol. Essa temperatura máxima, entretanto, deve ser inferior a 156 °C quando o excipiente estearato Mg estiver presente na formulação, em função de sua degradação. Adicionalmente, por meio de estudos cinéticos de decomposição pelo método isotérmico, foi possível confirmar que a copovidona e o flubendazol não apresentaram decomposição térmica significativa na temperatura que ocorreram as extrusões e no tempo de residência de cada teste. Portanto, eles podem ser utilizados para o processo de extrusão a quente nas condições propostas.

A utilização do planejamento de misturas mostrou-se uma abordagem viável para a definição das formulações a serem testadas no processo de HME, possibilitando conhecer o impacto de cada material e concentração empregada na formulação, nas propriedades de dissolução e no desempenho de processo. Nesse sentido, a copovidona foi o polímero que mostrou melhor extrusabilidade para as condições propostas. Por outro lado, o uso de HPMCAS LG não foi viável nos testes realizados, não sendo possível obter nenhuma amostra para os estudos.

Verificou-se, ainda, que a proporção de concentração do flubendazol e copovidona nas formulações teve forte relevância para o sucesso das extrusões. Para um processo viável deve-se manter uma concentração de fármaco inferior a 40%. Entre os mecanismos destacados, a copovidona quando mantida em temperatura acima de sua Tg, age solubilizando o fármaco, por ação da mistura promovida pelos elementos de rosca da extrusora. Na medida em que a

concentração de flubendazol aumentou nas formulações, a solubilização ficou comprometida, resultando em dificuldades para os processos.

Os adjuvantes do processo atuaram favorecendo a extrusão, principalmente o estearato Mg, o qual reduziu consideravelmente o torque do equipamento de forma proporcional ao seu incremento na formulação. Muito desse poder foi atribuído a capacidade desse excipiente de solubilizar o flubendazol, fato observado durante o estudo de compatibilidade por análise térmica. Já a adição do HPC EF não se mostrou tão eficiente para a melhoria da extrusão.

A avaliação dos extrusados por DSC e difratometria de raios X indicaram ausência de cristalinidade em todos os extrusados viáveis obtidos. Essa amorfização impactou sensivelmente a dissolução do flubendazol. Foi possível verificar o aumento considerável da solubilidade deste fármaco em todos os extrusados, porém com destaque para o Teste 1A, composto pela menor concentração de flubendazol e maior de copovidona e nenhuma adição de adjuvante. Este teste apresentou 97% do fármaco solubilizado no meio determinado após 120 minutos, mostrando assim, que não houve recristalização do flubendazol durante o tempo de análise. Com a adição dos adjuvantes estearato Mg e HPC EF houve melhoria no processo de extrusão. A adição destes compostos, entretanto, não favoreceu a dissolução do fármaco no meio determinado. O estearato Mg por sua alta hidrofobicidade reduziu a molhabilidade dos extrusados atrapalhando na dissolução e na velocidade de liberação do fármaco. O HPC EF teve menor impacto na solubilidade do flubendazol, porém mostrou-se um material capaz de modular a liberação do fármaco, retardando a velocidade de dissolução na medida que sua concentração aumentava na formulação.

A ferramenta de contorno do Minitab para análise dos resultados das misturas efetuadas permitiu identificar uma área onde as variáveis de resposta estão em um intervalo aceitável. Sendo assim, a região otimizada para as respostas relacionadas à dissolução do fármaco e ao processo de extrusão está localizada na parte onde a concentração de copovidona é alta, a de flubendazol é baixa e a porção de estearato Mg ou HPC EF é limitada.

Entretanto, a definição exata da melhor proporção entre flubendazol e copovidona não pode ser deduzida por meio deste estudo, pois requer uma avaliação mais profunda de novas misturas de fármaco, polímero e adjuvantes, baseando-se nas proporções inferidas pela análise estatística dos resultados. Adicionalmente, os estudos de estabilidade conduzidos em condições ambiente e acelerada determinaram que a maioria dos extrusados se mantiveram amorfos durante todo o período avaliado.

Por fim, podemos considerar que, para as condições propostas e, utilizando-se copovidona como carreador, o processo de extrusão a quente se mostrou uma tecnologia factível e eficiente para a obtenção de dispersões sólidas amorfas estáveis de flubendazol, promovendo um aumento expressivo na dissolução do fármaco.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BABU, N. J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 11, n. 7, p. 2662–2679, 2011.

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

BARONSKY-PROBST, J.; MÖLTGEN, C.-V.; KESSLER, W.; KESSLER, R. W. Process design and control of a twin screw hot melt extrusion for continuous pharmaceutical tamper-resistant tablet production. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, p. 14–21, 2016.

BUHLER, V. **Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals: povidone, crospovidone and copovidone**. Springer: Berlin, 2005.

CEBALLOS, L.; MORENO, L.; TORRADO, J. J.; LANUSSE, C.; ALVAREZ, L. Exploring flubendazole formulations for use in sheep. Pharmacokinetic evaluation of a cyclodextrin-based solution. **BMC veterinary research**, v. 8, n. 1, p. 71, 2012.

CHOKSHI, R.; ZIA, H. Hot-melt extrusion technique: a review. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, p. 3–16, 2010.

CROWLEY, M. M.; ZHANG, F.; REPKA, M. A.; THUMMA, S.; UPADHYE, S. B.; KUMAR BATTU, S.; MCGINITY, J. W.; MARTIN, C. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 33, n. 9, p. 909–926, 2007.

CUMINO, A. C.; ELISSONDO, M. C.; DENEGRI, G. M. Flubendazole interferes with a wide spectrum of cell homeostatic mechanisms in *Echinococcus granulosus* protoscoleces. **Parasitology international**, v. 58, n. 3, p. 270–277, 2009.

DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K. Solid dispersions: a review. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 22, n. 2, 2009.

DOMINGUEZ-VAZQUEZ, A.; TAYLOR, H.; RUVALCABA-MACIAS, A. M.; MURPHY, R.; GREENE, B.; RIVAS-ALCALA, A. R.; BELTRAN-HERNANDEZ, F. Comparison of flubendazole and diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. **The Lancet**, v. 321, n. 8317, p. 139–143, 1983.

DUDHEDIA, M. S.; AGRAWAL, A. M. Rheological study of copovidone and solid dispersion blend used for hot melt extrusion. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 133, n. 14, 2016.

DÜRIG, T.; TEWARI, D.; BI, Y. V. Enabling the Delivery of Poorly Soluble Drugs via Drug-Polymer Solid Dispersions. **Pharma Focus Asia Magazine**, v. 22, 2015

ENTROCASSO, C.; ALVAREZ, L.; MANAZZA, J.; LIFSCHITZ, A.; BORDA, B.; VIRKEL, G.; MOTTIER, L.; LANUSSE, C. Clinical efficacy assessment of the albendazole–ivermectin combination in lambs parasitized with resistant nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 155, n. 3, p. 249–256, 2008.

GALWEY, A. K.; BROWN, M. E. Application of the Arrhenius equation to solid state kinetics: can this be justified? **Thermochimica Acta**, v. 386, n. 1, p. 91–98, 8 abr. 2002.

GUPTA, D. K.; NEGI, R.; KALA, S.; JUYAL, D.; RAWAT, G. A review on solid dispersion: a modern formulation approach in drug delivery system. **Journal of Applied Pharmaceutical Research (JOAPR)**, v. 2, n. 4, p. 27–32, 2016.

GUPTA, P.; THILAGAVATHI, R.; CHAKRABORTI, A. K.; BANSAL, A. K. Role of Molecular Interaction in Stability of Celecoxib–PVP Amorphous Systems. **Molecular Pharmaceutics**, v. 2, n. 5, p. 384–391, 1 out. 2005.

GUPTA, S. S.; MEENA, A.; PARIKH, T.; SERAJUDDIN, A. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion-I: Polyvinylpyrrolidone and related polymers. **Journal of Excipients & Food Chemicals**, v. 5, n. 1, 2014.

HANCOCK, B. C.; PARKS, M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? **Pharmaceutical research**, v. 17, n. 4, p. 397–404, 2000.

HANCOCK, B. C.; ZOGRAFI, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 86, n. 1, p. 1–12, 1997.

HUANG, Y.; DAI, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18–25, 2014.

JONES, D. S.; MARGETSON, D. N.; MCALLISTER, M. S.; YU, T.; SHU, L.; MCCOY, C. P.; ANDREWS, G. P. Thermodynamically stable amorphous drug dispersions in amorphous hydrophilic polymers engineered by hot melt extrusion. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 92, n. 12, p. 3046–3054, 2014.

KAUSHAL, A. M.; GUPTA, P.; BANSAL, A. K. Amorphous drug delivery systems: molecular aspects, design, and performance. **Critical ReviewsTM in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 21, n. 3, 2004.

KHADKA, P.; RO, J.; KIM, H.; KIM, I.; KIM, J. T.; KIM, H.; CHO, J. M.; YUN, G.; LEE, J. Pharmaceutical particle technologies: an approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. **asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 9, n. 6, p. 304–316, 2014.

LANGLEY, N.; DINUNZIO, J.; REPKA, M. A. **Melt Extrusion: Materials, Technology and Drug Product Design (AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series)**. [s.l.] Springer, 2013.

LENZ, E.; LÖBMANN, K.; RADES, T.; KNOP, K.; KLEINEBUDDE, P. Hot Melt Extrusion and Spray Drying of Co-amorphous Indomethacin-Arginine With Polymers. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 1, p. 302–312, 2017.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 47–60, 2000.

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

LU, J.; OBARA, S.; IOANNIDIS, N.; SUWARDIE, J.; GOGOS, C.; KIKUCHI, S. Understanding the Processing Window of Hypromellose Acetate Succinate for Hot-Melt Extrusion, Part I: Polymer Characterization and Hot-Melt Extrusion. **Advances in Polymer Technology**, 2016.

LU, Z.; YANG, Y.; COVINGTON, R.-A.; BI, Y. V.; DÜRIG, T.; FASSIHI, R. Amorphous-based controlled-release gliclazide matrix system. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, n. 5, p. 1699–1709, 2017.

MACKENZIE, C. D.; GEARY, T. G. Flubendazole: a candidate macrofilaricide for lymphatic filariasis and onchocerciasis field programs. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 9, n. 5, p. 497–501, 2011.

MARSAC, P. J.; SHAMBLIN, S. L.; TAYLOR, L. S. Theoretical and practical approaches for prediction of drug–polymer miscibility and solubility. **Pharmaceutical research**, v. 23, n. 10, p. 2417, 2006.

MARTIN, C. Continuous mixing of solid dosage forms via hot-melt extrusion. **Pharmaceutical Technology**, v. 32, n. 10, p. 76–86, 2008.

MOHAMMED, N. N.; MAJUMDAR, S.; SINGH, A.; DENG, W.; MURTHY, N. S.; PINTO, E.; TEWARI, D.; DURIG, T.; REPKA, M. A. KlucelTM EF and ELF polymers for immediate-release oral dosage forms prepared by melt extrusion technology. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, p. 1158–1169, 2012.

MORONI, A. A novel copovidone binder for dry granulation and direct-compression tableting. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, n. 9; SUPP, p. 8–13, 2001.

NAGAI, T.; OBARA, S.; KOKUBO, H.; HOSHI, N. Application of HPMC and HPMCAS to Aqueous Film Coating of Pharmaceutical Doage Forms. **Drugs and the pharmaceutical sciences**, v. 79, p. 177–225, 1997.

OCHI, M.; KIMURA, K.; KANDA, A.; KAWACHI, T.; MATSUDA, A.; YUMINOKI, K.; HASHIMOTO, N. Physicochemical and Pharmacokinetic Characterization of Amorphous Solid Dispersion of Meloxicam with Enhanced Dissolution Property and Storage Stability. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 4, p. 932–939, 2016.

PATIL, H.; TIWARI, R. V.; REPKA, M. A. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 1, p. 20–42, 2016.

PHARMACOPEIA, U. S. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 37–NF 32). **Vol Section**, v. 2, p. 35–117, 2014.

PICKER-FREYER, K. M.; DÜRIG, T. Physical mechanical and tablet formation properties of hydroxypropylcellulose: in pure form and in mixtures. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 4, p. 82–90, 2007.

PORTER, S. C.; FELTON, L. A. Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 36, n. 2, p. 128–142, 2010.

POUTON, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 29, n. 3, p. 278–287, 2006.

RUMONDOR, A. C.; MARSAC, P. J.; STANFORD, L. A.; TAYLOR, L. S. Phase behavior of poly (vinylpyrrolidone) containing amorphous solid dispersions in the presence of moisture. **Molecular pharmaceutics**, v. 6, n. 5, p. 1492–1505, 2009.

SARODE, A. L.; OBARA, S.; TANNO, F. K.; SANDHU, H.; IYER, R.; SHAH, N. Stability assessment of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) NF for application in hot melt extrusion (HME). **Carbohydrate polymers**, v. 101, p. 146–153, 2014.

SCHWING, Q.; DAVIS, M.; TEWARI, D.; DURIG, T. excipients. p. 43-48, 2016.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 11, p. 866–872, 1961.

SINGH, A.; WORKU, Z. A.; VAN DEN MOOTER, G. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, n. 10, p. 1361–1378, 2011.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Crosslinked hydrogels—a promising class of insoluble solid molecular dispersion carriers for enhancing the delivery of poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 26–36, 2014.

WILLIAMS, H. D.; TREVASKIS, N. L.; CHARMAN, S. A.; SHANKER, R. M.; CHARMAN, W. N.; POUTON, C. W.; PORTER, C. J. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. **Pharmacological reviews**, v. 65, n. 1, p. 315–499, 2013.

Ashland Inc, Aquasolve[™] hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate physical and chemical properties Handbook. Disponível em: <<http://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/aquasolve-hypromellose-acetate-succinate>>. Acesso em 01 de maio de 2017.

Ashland Inc., Plasdone[™] S-630 copovidone. Disponível em: <http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC_11737_Plasdone_S-630_Copovidone.pdf>. Acesso em 13 de junho de 2016.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Currículo Plataforma Lattes

Endereço: <http://lattes.cnpq.br/6475311946417275>

João Marcos Cabral de Assis

Curriculum Vitae

Dados pessoais

Nome João Marcos Cabral de Assis
Filiação João Evangelista de Assis e Maria Madalena de Assis
Nascimento 16/05/1986 - João Pinheiro/MG - Brasil
Carteira de Identidade MG11718663 SSP - MG - 18/03/1998
CPF 073.228.356-62

Endereço residencial Rua Trajano Reis, 185. AP 136 BL01
Jardim das Vertentes - São Paulo
05541030, SP - Brasil
Telefone: 19 99960-8536

Endereço profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências
Farmacêuticas, Departamento de Farmácia
Avenida Professor Lineu Prestes.580
Butantã - São Paulo
05508000, SP - Brasil
Telefone: 11 30913674

Endereço eletrônico

E-mail para contato: jm_cabralassis@yahoo.com.br / jm.assis@usp.br

Formação acadêmica/titulação

- 2015** Mestrado em Fármacos e Medicamentos.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas de flubendazol obtidas por extrusão a quente
Orientador: Gabriel Lima Barros de Araujo
- 2004 - 2009** Graduação em Farmácia.
Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP, Ouro Preto, Brasil

Formação complementar

- 2006** Extensão universitária em Promoção da Saúde e Bem-Estar do Idoso.
Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP, Ouro Preto, Brasil
- 2006 - 2006** Curso de curta duração em Criação de novos negócios/ Empreendedorismo.
(Carga horária: 4h).
Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP, Ouro Preto, Brasil
- 2006 - 2006** Curso de curta duração em Fitoterápicos. (Carga horária: 8h).
Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP, Ouro Preto, Brasil
- 2005 - 2005** Curso de curta duração em Prático de Injeções. (Carga horária: 8h).
Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP, Ouro Preto, Brasil

Áreas de atuação

1. Farmacotécnica e Tecnologia farmacêutica
2. Extrusão a quente
3. Análise térmica

Idiomas

- Inglês** Compreende Bem, Fala Bem, Escreve Bem, Lê Bem

Português

Compreende Bem, Fala Bem, Escreve Bem, Lê Bem

Produção

Apresentação de trabalho e palestra

1. ASSIS, J. M. C.; Gabriel Lima Barros de Araújo; Jivaldo do Rosário Matos

ANÁLISE TÉRMICA APLICADA AO PROCESSO DE EXTRUSÃO A QUENTE DO FÁRMACO FLUBENDAZOL, 2016. (Congresso, Apresentação de Trabalho)

2. ASSIS, J. M. C.; Guedes, C. D.; CESTAROLI, D. T.

PRODUÇÃO DE UM CARVÃO ATIVADO PELA PIRÓLISE DAS CASCAS DAS SEMENTES DE MORINGA OLEIFERA E AVALIAÇÃO DO SEU DESEMPENHO NA ADSORÇÃO DE RESÍDUOS INDUSTRIAIS LÍQUIDOS, 2006. (Seminário, Apresentação de Trabalho)

3. ASSIS, J. M. C.; Guedes, C. D.; CESTAROLI, D. T.; Paiva, J. F.; ALEXANDRINO, J.

UTILIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE MULLAR & ROBERTS PARA ÓXIDOS METÁLICOS NA DETERMINAÇÃO DO IEP DE CARVÕES ATIVADOS, 2005. (Outra, Apresentação de Trabalho)

Produção técnica**Demais produções técnicas**

1. ASSIS, J. M. C.; Guedes, C. D.; CESTAROLI, D. T.

PRODUÇÃO DE UM CARVÃO ATIVADO PELA PIRÓLISE DAS CASCAS DAS SEMENTES DE MORINGA OLEIFERA E AVALIAÇÃO DO SEU DESEMPENHO NA ADSORÇÃO DE RESÍDUOS INDUSTRIAIS LÍQUIDOS, 2006. (Relatório de pesquisa)

Iniciação científica

1. Cláudia Dumans Guedes. **PRODUÇÃO DE UM CARVÃO ATIVADO PELA PIRÓLISE DAS CASCAS DAS SEMENTES DE MORINGA OLEIFERA E AVALIAÇÃO DO SEU DESEMPENHO NA ADSORÇÃO DE RESÍDUOS INDUSTRIAIS LÍQUIDOS**. 2005. Iniciação científica - Universidade Federal de Ouro Preto

Anexo 2 – Ficha do aluno

- Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9139 - 9216806/1 - João Marcos Cabral de Assis

Email: jm.assis@usp.br
Data de Nascimento: 16/05/1986
Cédula de Identidade: RG - 11718663 - MG
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Farmácia e Bioquímica - Universidade Federal de Ouro Preto - Minas Gerais - Brasil - 2010

Curso: Mestrado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula: 06/07/2015
Início da Contagem de Prazo: 06/07/2015
Data Limite para o Depósito: 08/01/2018
Orientador: Prof(a). Dr(a). Jivaldo do Rosario Matos - 06/07/2015 até 07/03/2017. Email: jdrmatos@iq.usp.br
Orientador: Prof(a). Dr(a). Gabriel Lima Barros de Araujo - 08/03/2017 até o presente. Email: gabriel.araujo@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 06/07/2015
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 12/08/2016
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 06/07/2015

 Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 6542 em vigor a partir de 20/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 17/07/2017

Impresso em: 28/09/2017 22:11:39

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 9216806/1 - João Marcos Cabral de Assis

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
FBF5805-2/1	Delineamento de Experimentos e Ferramentas Estatísticas Aplicadas às Ciências Farmacêuticas	05/08/2015	13/10/2015	90	6	87	B	N	Concluída
QFL5714-7/1	Introdução à Análise Térmica (Instituto de Química - Universidade de São Paulo)	24/08/2015	04/10/2015	90	6	95	A	N	Concluída
PMT5862-2/4	Fundamentos em Estrutura e Propriedades de Polímeros (Escola Politécnica - Universidade de São Paulo)	23/02/2016	31/05/2016	120	8	90	B	N	Concluída
FBF5777-3/6	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos I	10/03/2016	30/06/2016	45	3	87	A	N	Concluída
FBF5779-2/4	Preparo de Artigos Científicos na Área de Farmácia	08/04/2016	09/06/2016	90	0	-	-	N	Pré-matrícula indeferida
FBF5821-1/2	Tópicos Avançados em Fármaco e Medicamentos (Avanços e Desafios no Desenvolvimento de Sistemas Nanoestruturados para a Liberação Modificada de Fármacos)	02/08/2016	16/08/2016	30	2	100	A	N	Concluída
FBF5807-1/2	Sistema de Classificação Biofarmacêutica: Aplicações no	05/10/2016	26/10/2016	30	2	100	A	N	Concluída

Desenvolvimento
de Formulações
Farmacêuticas

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	0	25	27
Estágios:			
Total:	0	25	27

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 17/07/2017

Impresso em: 28/09/2017 22:11:39