



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DAYANNE TOMAZ CASIMIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE DISPERSÕES SÓLIDAS PARA  
LIBERAÇÃO pH DEPENDENTE DO TAMOXIFENO**

RECIFE

2016

DAYANNE TOMAZ CASIMIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE DISPERSÕES SÓLIDAS PARA  
LIBERAÇÃO pH DEPENDENTE DO TAMOXIFENO**

Dissertação apresentada á Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Área de Concentração:** Produção e Controle de Medicamentos

**Orientador:** Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

RECIFE

2016

Catálogo na fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586d Silva, Dayanne Tomaz Casimiro da.  
Desenvolvimento de sistemas de dispersões sólidas para liberação  
pH dependente do tamoxifeno / Dayanne Tomaz Casimiro da Silva. –  
2016.  
102 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientador: José Lamartine Soares Sobrinho.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2016.  
Inclui referências.

1. Polímeros. 2. Liberação controlada de fármacos. 3. Dissolução. I.  
Soares Sobrinho, José Lamartine (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2016-246)

DAYANNE TOMAZ CASIMIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE DISPERSÕES SÓLIDAS PARA  
LIBERAÇÃO pH DEPENDENTE DO TAMOXIFENO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Aprovado em:** 04/03/2016.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profº Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Orientador)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Profº Dr. Prof. Dr. Danilo Cesar Galindo Bedor (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Dra. Daniela Nadvorny (Examinador (a) (Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro, de Freitas Dourado

**VICE- REITOR**

Prof.<sup>a</sup> Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

**PRÓ- REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

**DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

**VICE- DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Vânia Pinheiro Ramos

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

**VICE- COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof<sup>a</sup> Rafael Matos Ximenes

A Deus, a minha família e ao meu anjo  
da guarda, meu pai (*In Memoriam*).

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por me amparar nos momentos difíceis, me dar forças para superar todas as adversidades e por mostrar-me o caminho certo nas horas incertas.

A minha família, minha mãe Socorro Casimiro e a minha avó Anatilde Casimiro por todo amor e carinho dedicado a mim, tenho imensa gratidão. A minha irmã Chrystianne Casimiro, meu sobrinho Lucas, meu cunhado Diones Abrantes. Aos meus tios (pais) Nildo Marques, José Carlos por toda carinho e apoio e a José Alessandro, obrigada por todo esforço para minha formação pessoal e profissional, sendo exemplo de determinação e coragem, minha eterna gratidão. A minha prima/irmã Alba Tânia, por todo carinho e amor a mim e por estar ao meu lado nos momentos mais difíceis. Ao meu namorado Elsilac Júnior por toda paciência, apoio e dedicação, nos momentos mais difíceis pelas palavras e por estar ao meu lado.

Ao meu orientador José Lamartine Soares Sobrinho pela oportunidade e pela credibilidade, pelo incentivo, pelo humor e pelos ensinamentos diários, correções, dicas, tudo isso tem contribuído no somatório fundamental para construção do meu aprendizado. A Prof. Dr. Mônica Felts pelas palavras que me impulsionaram e fizeram não desistir.

A Aluna de doutorado Amanda Quintas que foi essencial para construção das ideias e incentivo para realização dos experimentos e por todo o aprendizado neste trabalho. A Camila Figueiredo pelas dicas e palavras de apoio. A aluna de Pós-Graduação Daniela Nadvorny pela ajuda nos momentos mais necessários dos experimentos e pelas palavras.

Aos técnicos da Central Analítica em nome de Conceição e Eliete e aos técnicos do Cetene nos nomes de Gian e Adriana, que nos momentos mais precisos e urgentes me concederam a oportunidade de realização das análises e foram tão solícitos.

As companheiras Danielle Rocha por todas as dicas, correções e por todos os ensinamentos diários por esses anos de convivência e Cynthia Layse pelas palavras de encorajamento e compreensão.

Aos amigos e colegas do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC) nos nomes de Amanda Damasceno (teco), pela ajuda e pela parceria de todo esse tempo, Izak Araújo pela ajuda e por emitir toda energia positiva durante e após os experimentos, com boas risadas. A Janira Alves por toda paciência, compreensão e companhia, minha gratidão. A Thaísa Cardoso por todas as palavras de incentivo, força e

motivação. A João Pontes pela ajuda e dicas para realização desse trabalho. A Hannah pelo incentivo e todos os momentos de descontração. A David Severino, Ana Cristina Gramoza, Maria Luíza, Camila Barros e Lucas Dantas. E todos os outros membros que de forma direta ou indireta contribuíram na construção deste trabalho científico.

As minhas amigas que mesmo distante torcem por mim, que por palavras tantas de motivação, me ajudam a caminhar, nos nomes de Ilária Elias, Wanessa Mayara, Thalita Thargino, Nara Barrios, Nathália Figueiredo, Leticia Melo, Maria Natália Melo e Gilliany.

“Por toda essa experiência que se passa como por cada dia, eu agradeço. Por cada passo dado, indiferentemente da queda, topada ou tropeço, eu sou grata. Nada foi em vão, nenhuma dor e suor foi de graça, a tudo minha gratidão, obrigada. Por cada conquista, acerto e chegada, do mesmo modo pelas perdas e pelas falhas. Pois nas perdas pude muitas vezes ganhar algo valioso que aquilo que me foi tirado, pelos erros pude me tornar mais forte, resistente e conciente e cheguei mais a frente. Portanto, agradeço a honra de cada instante, pela oportunidade de evoluir e de regar a trilha passada e aquela a minha frente com o melhor que me pertence. Agradeço a cada contato, que cruzei o caminho, seja quem for, o que for, se foi um pouco meu que ficou ou um pouco da pessoa que se foi, mas ainda assim ninguém perdeu. Desde o primeiro instante até o instante presente, tudo me foi presenteado por um alguém maior, o Senhor. Quem sou eu para pedir algo? Apenas me cabe que mais motivos para agradecer possam se derramar á minha frente.”

**Obrigada!**



“Mantenha-se atento à sua jornada, deleitando-se com a minha presença. Ande orientado pela fé, não pelo que vê. Confiando em mim para abrir os caminhos antes mesmo que você passe por eles”  
Salmos 91: 11-12

“Algo só é impossível até que alguém duvide e prove o contrário.”

(Albert Einstein)

## RESUMO

SILVA, D. T. C. **Desenvolvimento de sistemas de dispersões sólidas para liberação pH dependente do tamoxifeno.** 2016. 102f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

O Tamoxifeno (TMX) utilizado no tratamento do câncer de mama, apresenta diversas desvantagens, elevada toxicidade, baixa solubilidade e precipitação no ambiente gástrico na forma de sal com aumento do risco de ocorrência de câncer de estômago. Os sistemas de dispersões sólidas (DS) têm sido utilizados com polímeros comerciais, Eudragit®, para liberação controlada e em determinados pH. Assim, o objetivo desse estudo foi desenvolver sistemas de dispersões sólidas para liberação pH dependente do tamoxifeno. Utilizou-se os polímeros Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100 e TMX, pelo método de evaporação do solvente, obtendo DS10%, 20%, 30%, 40%, 50% e 60%, mistura física MF30% e dispersões binárias (DS binária) sem fármaco. A difração de Raios-X (DRX) mostrou amorfização das dispersões formadas nas proporções de 10%, 20%, 30%, 40%, 50% e 60%. Na MF30% foi constatada a cristalinidade do fármaco. Na análise térmica através das curvas (TG), foi observada aumento da temperatura de decomposição da DS binária. No DSC, para a MF30% foi observado o pico de fusão e as etapas de decomposição do fármaco. Já nas DS10%, DS20% e DS30% observou-se ausência desses picos. Para a DS binária a temperatura de transição vítrea (Tg) se assemelhou a Tg do Eudragit® L 100, aumentando estabilidade das DS. Na espectroscopia de Infravermelho (FTIR) foi verificado interações polímero-polímero através da diminuição e alargamento das bandas de  $2601\text{ cm}^{-1}$ , atribuído ao grupamento livre do ácido carboxílico do Eudragit® L 100. Observou interação fármaco-polímero com ausência dos picos característicos do fármaco nas regiões de  $1588\text{ cm}^{-1}$ , referente ao amônio quaternário, nas DS 10% e DS 20%, e diminuição da intensidade das bandas na DS 30%. Assim com o alargamento de banda das regiões  $2601\text{ cm}^{-1}$  do Eudragit® L100, sugerindo a interação do fármaco nessa região. A Microscopia Eletrônica de Varredura exibiu diferenças significativas nas dispersões sólidas DS30% e MF 30%. Para os testes de solubilidade nos meios pH 1,2 e 7,4 a solubilidade do TMX aumentou com a diminuição do pH já com adição de Tween80 no meio pH 7,4 a solubilidade do fármaco aumentou em até 26 vezes a concentração, melhorando a solubilidade do TMX nesse meio. As condições designadas na USP para formulação gastrorresistentes (pH 1,2) foram satisfatórias para as DS10% e DS20%. Porém, para DS30% a condição não foi alcançada devido a mudanças da permeabilidade do polímero, pela formação de iPECS. No pH 7,4 + Tween80 (0,4% p/v) houve controle na liberação do fármaco com aumento de solubilidade de até 200% para DS20% e Ds30%. Portanto, pode-se concluir que o método empregado foi eficaz na obtenção das dispersões com aumento da estabilidade do fármaco nos sistemas formados, atendendo as diretrizes da USP para formulações gastrorresistentes e liberando de forma modificada o fármaco no pH 7,4, com incremento solubilidade. Sendo um promissor sistema para futuras modificações e estudos.

**Palavras-chave:** Polímeros. Liberação controlada de fármacos. Dissolução

## ABSTRACT

SILVA, D. T. C. **Development of systems of solid dispersions for release pH dependent tamoxifen.** 2016. 102f. Dissertation (Master). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

Tamoxifen (TMX) used in the treatment of breast cancer, has several disadvantages, like high toxicity, low solubility and precipitation in the gastric environment in salt form with an increased risk of stomach cancer. Solid dispersions systems (DS) have been used with commercial polymers, Eudragit, for controlled release and certain pH. The aim of this study was to develop solid dispersion systems for pH dependent release of tamoxifen. It was used the polymers Eudragit RL 100, Eudragit L 100 and TMX, the solvent evaporation method, obtaining. DS10%, 20%, 30%, 40%, 50% and 60% physical mixture and binary dispersions PM30% (binary DS) no drug. The X-ray diffraction (XRD) showed amorphization of the dispersions formed in proportions of 10%, 20%, 30%, 40%, 50% and 60%. In PM30% was observed crystallinity of the drug. In the thermal analysis curves through (Tg), it was observed increase of the decomposition temperature of the binary DS. In DSC, for PM30% was observed melting peak of the drug and decomposition steps. Already in DS10%, DS20 and DS30% was observed the absence of these peaks. For binary DS glass transition temperature (Tg) resembled the Tg of Eudragit® L 100, increasing stability of the DS. In infrared spectroscopy (FTIR) was checked polymer-polymer interactions by lowering and widening of the bands  $2601\text{ cm}^{-1}$  assigned to the free carboxylic acid grouping of Eudragit® L 100 observed drug-polymer interaction with the absence of the characteristic peaks drug in the region of  $1588\text{ cm}^{-1}$ , referring to quaternary ammonium, and the DS 10% DS 20%, and decreased intensity of the bands in DS30%. So, with the extension band of regions  $2601\text{ cm}^{-1}$  Eudragit® L100, suggesting the interaction of the drug in this region. The Scanning Electron Microscopy showed significant differences in solid dispersions DS30% and 30% MF. For solubility testing in pH 1.2 and 7.4 means the solubility of TMX increased with decreasing pH already with addition of Tween 80 at pH 7.4 means the solubility of the drug increased up to 26 times the concentration by improving TMX solubility in this medium. The conditions referred to in USP gastroresistant formulation (pH 1.2) were satisfactory for DS10 and DS20%. However, in DS30%, the condition was not achieved due to the polymer permeability changes by forming iPECS. At pH 7.4 + Tween 80 (0,4 w/v) there has been control drug release with increased solubility up to 200% for DS20 and DS30%. Therefore, it can be concluded that the method employed was effective in obtaining the dispersions with increased drug stability in the systems formed, meeting the USP guidelines for gastroresistant formulations and modifying the release of the drug at pH 7.4, with increased solubility; and that it is a promising system for future modifications and studies.

**Key words:** Polymers. Controlled drug release. Dissolution

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1-</b> Representação esquemática da estrutura dos dois subtipos de receptores do estrógeno (ER $\alpha$ e ER $\beta$ ). Os números fora de cada esquema colorido representam o número de aminoácidos bem como a porcentagem da homologia de cada domínio. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 27 |
| <b>Figura 2-</b> Representação esquemática da estrutura do Citrato de Tamoxifeno .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 28 |
| <b>Figura 3-</b> Representação esquemática da desprotonação do Tamoxifeno.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 29 |
| <b>Figura 4-</b> Representação do metabolismo do tamoxifeno por enzimas do CYP450.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 32 |
| <b>Figura 5-</b> Representação esquemática de três possibilidades possíveis de uma dispersão sólida de fármaco/polímero. Símbolo hexagonal: fármaco e Linhas curvas: Matriz do polímero. A) a estrutura ideal de uma dispersão sólida em que a droga é molecularmente dispersa na matriz do polímero B) sistema polímero-droga em que há forma cristalina do fármaco C) sistema polímero-droga que contém domínios ricos em drogas amorfas dispersos na matriz do polímero.....                                                                                                         | 34 |
| <b>Figura 6-</b> Representação esquemática do polímero Eudragit® L 100.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 43 |
| <b>Figura 7-</b> Representação esquemática do polímero Eudragit® RL 100.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 44 |
| <b>Figura 8-</b> Representação Esquemática dos comportamentos de dissoluções das dispersões sólidas poliméricas amorfas. A) Partícula de dispersões sólidas dissolve-se rapidamente gerando solução supersaturada seguida da formação fármaco cristalino ou amorfo dentro da matriz polimérica. B) Representa a liberação gradual de fármaco e polímero enquanto o fármaco permanece amorfo nas partículas não dissolvidas. C) O fármaco e o polímero são liberados gradualmente, porém o fármaco pode ser submetido à cristalização na superfície das partículas não dissolvidas. .... | 46 |
| <b>Figura 9-</b> Comportamento <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> a partir de sistema amorfo de sílica mesoporosa com diferentes tamanhos de poros contendo fenofibrato ordenada com tamanhos de poros diferentes (2,7 nm, 4,4 nm, 7,3 nm) sob condições (a) Sink (b e c) Não- Sink sob diferentes SI calculados por Sun, et. al. (2015) de acordo com equação 1 deste trabalho (d) Desempenho <i>in vivo</i> após administração oral, sob condições de jejum e (e) sob condições no estado alimentado <i>in vivo</i> .....                                                               | 49 |
| <b>Figura 10-</b> Representação esquemática de obtenção das dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 52 |
| <b>Figura 11-</b> Espectros de Difração de Raio-x (DRX) do fármaco isolado (TMX), das misturas físicas MF30%, e das dispersões sólidas nas proporções DS10%, DS20%, DS30%, DS40%, DS50%, DS60% .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 59 |

|                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 12-</b> Fluxograma da obtenção das dispersões sólidas e seleção das amostras para otimização experimental.....                                                                                                                                  | 60 |
| <b>Figura 13-</b> Curvas TG para (A) Eudragit® RL 100 (B) Eudragit® L 100 (C) DS Binária .....                                                                                                                                                            | 61 |
| <b>Figura 14-</b> Curvas TG (A) Tamoxifeno isolado (B) DS10% (C) DS 20% (D) DS 30% (E) MF30% .....                                                                                                                                                        | 63 |
| <b>Figura 15-</b> Curvas DSC do fármaco isolado (TMX), dispersão binária (DS binária), mistura física (MF 30%), dispersões solidas (DS 10%, DS 20%, DS 30%), polímeros isolados (Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100). .....                                | 66 |
| <b>Figura 16-</b> Curvas DSC para análise da transição vítrea do Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100 e DS binária. ....                                                                                                                                     | 67 |
| <b>Figura 17-</b> Espectro de infravermelho dos polímeros isolados com ilustração representativa dos principais grupamentos presentes nas moléculas (a) Eudragit® L (b) Eudragit® RL 100                                                                  | 68 |
| <b>Figura 18-</b> Espectros de Infravermelho dos polímeros isolados Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100 e DS Binária. ....                                                                                                                                  | 69 |
| <b>Figura 19-</b> Espectros de infravermelho do Tamoxifeno isolado .....                                                                                                                                                                                  | 70 |
| <b>Figura 20-</b> Espectros de infravermelho do TMX, DS 10%, DS 20%, DS 30% e MF 30%. ....                                                                                                                                                                | 71 |
| <b>Figura 21-</b> Espectros de infravermelho da DS Binária, DS 10%, DS 20% e DS 30%.....                                                                                                                                                                  | 72 |
| <b>Figura 22-</b> Representação esquemática do sistema de dispersão sólida formado. ....                                                                                                                                                                  | 73 |
| <b>Figura 23-</b> a) Microscopia da Dispersão Sólida DS 30%; b) Mistura Física MF 30% .....                                                                                                                                                               | 75 |
| <b>Figura 24-</b> Perfil de dissolução em meio simulado para dispersões sólidas DS10%, DS 20%, DS 30% e mistura física DSMF 30% sob condições de dissolução não-sink (SI=0,33). a) meio simulado pH 1,2 b) meio simulado pH 7,4 + Tween 80 (1% p/v). .... | 81 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1-</b> Classificação das dispersões sólidas em gerações de acordo com arranjo molecular. ....                 | 35 |
| <b>Quadro 2-</b> Representação da estrutura dos polímeros Eudragit® pertencente à classe dos poli (met) acrilatos ..... | 41 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1-</b> Proporções de componentes utilizados pra obtenção de 1g de dispersão sólida em diversas proporções .....                  | 52 |
| <b>Tabela 2-</b> Temperaturas de decomposição dos polímeros isolados e DS binária.....                                                     | 61 |
| <b>Tabela 3-</b> Temperaturas dos inícios e finais dos eventos de fusão e decomposição do fármaco do TMX e MF 30% verificadas no DSC ..... | 64 |
| <b>Tabela 4-</b> Solubilidade do fármaco Tamoxifeno nos meios simulados pH 1,2 e pH 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v) .....                        | 77 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                 |                                                          |
|-----------------|----------------------------------------------------------|
| ASC             | Área- Sob a- Curva                                       |
| CYP             | Complexo de Enzimas do Citocromo                         |
| DRX             | Difração de Raios-X                                      |
| DS              | Dispersões Sólidas                                       |
| DSC             | Calorimetria diferencial Exploratória                    |
| ER <sup>+</sup> | Receptores Hormonais Positivos                           |
| FDA             | Food and Drug Administration                             |
| FSC             | Fluido Supercrítico                                      |
| IRTF            | Espectroscopia de Infravermelho Transformada com Fourier |
| GAQ             | Grupamentos de Amônio Quaternário Catiônico              |
| HER2            | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2                 |
| IFA             | Insumo Farmacêutico Ativo                                |
| iPECS           | Complexos Interpolieletrólitos                           |
| IV              | Infravermelho                                            |
| MEV             | Microscopia eletrônica de Varredura                      |
| MF              | Mistura Física                                           |
| pH              | Potencial Hidrogeniônico                                 |
| RE              | Receptores de Estrogênio                                 |
| RP              | Receptor de Progesterona                                 |
| FSC             | Fluido Supercrítico                                      |
| SERMs           | Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrógeno        |
| SI              | Sink Index                                               |
| Tg              | Temperatura de transição vítrea                          |
| TG              | Termogravimetria                                         |
| TMX             | Tamoxifeno                                               |



## SUMÁRIO

|          |                                                                                                                 |           |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                         | <b>20</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS .....</b>                                                                                          | <b>23</b> |
|          | 2.1 OBJETIVOS GERAIS .....                                                                                      | 23        |
|          | 2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....                                                                                 | 23        |
| <b>3</b> | <b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>                                                                                | <b>25</b> |
|          | 3.1 CÂNCER DE MAMA, RECPTORES DE ESTROGÉNO E TRATAMENTO. ....                                                   | 25        |
|          | 3.2 TAMOXIFENO .....                                                                                            | 28        |
|          | 3.2.1 Química .....                                                                                             | 28        |
|          | 3.2.2 Farmacologia do Tamoxifeno como SERMs .....                                                               | 29        |
|          | 3.2.2.1 Efeitos Adversos .....                                                                                  | 30        |
|          | 3.2.3 Farmacocinética .....                                                                                     | 31        |
|          | <b>3.3 DISPERSÕES SÓLIDAS: ALTERNATIVA PARA LIBERAÇÃO<br/>CONTROLADA DE FÁRMACOS .....</b>                      | <b>33</b> |
|          | 3.3.1 Considerações Gerais .....                                                                                | 33        |
|          | 3.3.2 Métodos de Obtenção das Dispersões Sólidas .....                                                          | 36        |
|          | a. Método de Fusão .....                                                                                        | 36        |
|          | b. Tecnologia do Fluido supercrítico (FSC) ou Super Critical Fluid .....                                        | 36        |
|          | c. Método de evaporação do Solvente .....                                                                       | 37        |
|          | 3.3.3 Dispersões Sólidas Amorfas com Matriz Poliméricas .....                                                   | 38        |
|          | 3.3.3.1 Seleção dos carreadores .....                                                                           | 41        |
|          | 3.3.3.1.1 Características dos Polímeros Seleccionados .....                                                     | 42        |
|          | a. Eudragit® L 100 .....                                                                                        | 42        |
|          | b. Eudragit® RL 100 .....                                                                                       | 43        |
|          | <b>3.4 MÉTODOS DE DISSOLUÇÃO E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE<br/>FÁRMACOS A PARTIR DE DISPERSÕES SÓLIDAS .....</b> | <b>45</b> |
| <b>4</b> | <b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                                                                | <b>51</b> |
|          | 4.1 Materiais .....                                                                                             | 51        |
|          | 4.2 Obtenções das Dispersões Sólidas (DS) .....                                                                 | 51        |
|          | 4.3 Obtenções das misturas Físicas .....                                                                        | 52        |
|          | 4.4 Determinações do Teor de fármaco nas Dispersões Sólidas .....                                               | 53        |
|          | 4.5 Seleções das Dispersões Sólidas .....                                                                       | 53        |
|          | 4.6 Caracterizações do Estado Físico das dispersões Sólidas .....                                               | 53        |
|          | 4.6.1 Difração de Raios-X (DRX) .....                                                                           | 53        |

|          |                                                                                |           |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.6.2    | Análise Térmica.....                                                           | 53        |
| 4.6.3    | Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho (FTIR).....              | 54        |
| 4.6.4    | Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) .....                                | 54        |
| 4.7      | Determinações da Concentração de Saturação e Solubilidade do Fármaco .....     | 54        |
| 4.8      | Dissolução sob condições não- sink .....                                       | 54        |
| 4.9      | Análise Estatística.....                                                       | 55        |
| <b>5</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                                            | <b>57</b> |
| 5.1      | Análises do Estado Sólido das dispersões .....                                 | 57        |
| 5.1.1    | Análise de Difração de Raios-X .....                                           | 57        |
| 5.1.2    | Análise Térmica.....                                                           | 60        |
| 5.1.3    | Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) .....       | 67        |
| 5.1.4    | Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....                                 | 74        |
| 5.2      | Concentrações de Saturação e Solubilidade do Fármaco nos meios simulados ..... | 76        |
| 5.3      | Determinação do Perfil de Dissolução sob condições supersaturadas.....         | 77        |
| <b>6</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>                                                         | <b>83</b> |
| <b>7</b> | <b>PERSPECTIVAS .....</b>                                                      | <b>84</b> |
| <b>8</b> | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                                       | <b>86</b> |

# INTRODUÇÃO

---

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais invasiva e comum que afeta as mulheres em todas as partes do mundo. Os métodos de detecção têm aumentado de forma considerável nos últimos anos, contudo a mortalidade ainda continua crescente e diversos modos de tratamentos têm sido estudados para diminuir essas incidências. A farmacoterapia de escolha ainda continua sendo a reposição hormonal tanto para mulheres pré e pós-menopáusicas e em geral, o tamoxifeno é o fármaco mais utilizado em todo o mundo para esse tipo de intervenção (LENG, 2016; FRIIS, 2015; LU, 2016).

A duração do tratamento com o tamoxifeno é em torno de 3-5 anos, apresentando resultados positivos no que se refere à redução da incidência desta patologia em mulheres de alto risco para Estrógeno Positivo ER<sup>+</sup>. Contudo, o mesmo tem sido associado a efeitos colaterais significativos e complicados exigindo maior atenção quanto à eficiência da terapia com esse tipo de fármaco (ALENCAR, 2006; KEVADIYA, et al. 2012). Esses riscos têm chamado bastante atenção de muitos pesquisadores principalmente para as características físico-químicos associados à diminuição da biodisponibilidade desse medicamento. Segundo a classificação biofarmacêutica, o TMX pertence à Classe II, ou seja, é caracterizado como um fármaco de baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade, possuindo diversos efeitos tóxicos além de estar associado à precipitação no ambiente ácido do estômago com riscos a ocorrência de câncer de estomacal (ALTMAYER, 2016; SHAKER, 2014).

Diante desse panorama um grande número de sistemas de liberação de fármacos destinados à via de administração oral para formas de dosagem sólidas utilizadas no controle de liberação pH dependente e liberação controlada de fármacos, são bastante investigados, como alternativa para otimizar o uso desses fármacos, na terapia do câncer. Dentre essas alternativas, têm-se as dispersões sólidas que são utilizadas com frequência como sistemas de liberação e são descritas como um grupo de formas de dosagem em que o fármaco é disperso numa matriz biologicamente inerte, geralmente polímeros, para aumentar a biodisponibilidade, solubilidade e liberar controladamente fármacos e/ou moléculas (VASCONCELOS, 2016; MORONI, 2011). Os mais utilizados atualmente são os polímeros comerciais Eudragit® identificado como poli (met) acrilatos que possuem classificações de acordo com os grupos funcionais dominantes possuindo tecnologia para liberações em pH específico e liberações controladas (WULFF, 2014; BAGHEL, 2016; EVONIK, 2015).

Uma abordagem frequente nesse campo é a utilização de mistura de polímeros de revestimento amorfos para a produção de sistemas dispersos. O comportamento de liberação do fármaco pode ser ajustado através das escolhas desses polímeros. Dessa forma os perfis de liberação são conseguidos pelas características das matrizes utilizadas (WULFF, 2014).

Não há estudos na literatura sobre a associação dos polímeros Eudragit® L 100 e Eudragit® RL 100 com o fármaco tamoxifeno. Esse primeiro atua como polímero pH dependente utilizado para liberações de fármacos em pH acima de 7, caracterizado como polímero gastrorresistente aniônico de ácido metacrílico. O segundo polímero é classificado como copolímero de metacrilato aminoalquil, possuindo o  $\text{Cl}^-$  como contra-íons, e estão associados à liberação sustentada de fármacos, sendo polímero pH independente (WULFF, 2014; MOUSTAFINE, et al. 2008)

Segundo Baghel et al. (2016) possui numerosas intercadeias que incorporam os fármacos e o amorfizam, ou seja, desorganizam a estrutura cristalina, reduzindo o potencial químico, tais como mobilidade molecular, aumentando e melhorando a estabilidade, solubilidade e dissolução, dependendo do polímero. Muitas propriedades influenciam no aspecto eficaz para obtenção dessas dispersões sólidas, como o método de obtenção, interação fármaco-polímero, assim como interações polímero-polímero. O método de obtenção mais utilizado tem sido o de evaporação do solvente, produzindo sistemas mais eficazes e de maneira menos dispendiosa (BEVERNAGE, et al. 2013; SUN, 2015 b).

Portanto, o desempenho desses sistemas de liberação precisa ser avaliado em termos de liberação e melhoramento das propriedades físico-químicas de fármacos. Desse modo o objetivo desse estudo foi desenvolver sistemas de dispersões sólidas para liberação pH dependente do tamoxifeno.

## OBJETIVOS

---

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

Obter e caracterizar sistemas de dispersões sólidas para liberação pH dependente do tamoxifeno.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Obter sistemas de dispersões sólidas ternárias a partir da associação dos polímeros Eudragit® L 100 e Eudragit® RL 100 com o fármaco tamoxifeno pelo método de evaporação do solvente;
- Obter dispersões sólidas binárias a partir dos polímeros utilizados Eudragit® L 100 e Eudragit® RL 100 sem o fármaco utilizando método de evaporação do solvente;
- Obter misturas físicas pelo método de diluição geométrica, utilizando os polímeros e o fármaco selecionado;
- Caracterizar o estado físico das dispersões sólidas através das técnicas de Difração de Raios-X (DRX), Calorimetria diferencial Exploratória (DSC), Termogravimetria (TG), Microscopia eletrônica de Varredura (MEV), Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR);
- Determinar a concentração de saturação do fármaco nos meios pH 1,2, tampão fosfato pH 7,4 e pH 7,4+ Tween 80 (0,4% p/v);
- Realizar ensaios de dissolução sob condições não sink em pH 1,2 e pH 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v).

## REFERENCIAL TEORICO

---



### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 CÂNCER DE MAMA, RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E TRATAMENTO.

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum que acomete o sexo feminino em todo o mundo. Todos os dias milhares de mulheres de todas as classes sociais são diagnosticados com a referida patologia. Segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, o câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum no Brasil, depois do de pele, e o que possui maior incidência de mortes, depois do de pulmão (MINISTERIO DA SAÚDE, 2014; YOULDEN, et al. 2012; KARTHIK, et al. 2015). As taxas de sobrevivência aumentam com a detecção precoce e tratamento adequado da doença (ZDENKOWSKI, et al. 2016).

A neoplasia tem origem causada por uma disfunção celular, caracterizada por um processo de multiplicação e crescimento desordenado das células epiteliais. O perfil gênomico e a triagem de marcadores moleculares para a identificação em estágio precoce da doença é bastante importante para caracterizar os subtipos de câncer e são realizadas pela identificação de apenas três marcadores utilizados na clínica, os Receptores de Estrogênio (RE), Receptor de Progesterona (RP) e Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) presentes nas células neoplásicas (RIBEIRO, 2014; FURTH, 2014). É com base nesses receptores, detectados através da análise imuno-histoquímica, que são baseados os prognósticos da doença, baseados nas classes moleculares sendo tumores Receptores Estrogênicos Positivos (RE+), tumores HER-2 positivos e tumores negativos. Todos esses subtipos moleculares requerem um tratamento específico (FURTH, 2014; ROSA, 2007).

Para o tratamento do câncer de Mama estão disponíveis cinco tipos de intervenção, tanto no contexto neoadjuvante, adjuvante ou paliativo que incluem a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapia hormonal. A escolha do tratamento depende de vários fatores, como o estágio que se encontra a neoplasia, localização, tamanho, tipo do tumor e o nível de receptores do fator de crescimento epidermal humano presentes no tecido tumoral, assim como a idade e se a mulher esta na pré-menopausa ou pós-menopausa (RIBEIRO, 2014; OLIVEIRA, 2014).

O tratamento primário é a cirurgia para remoção de massa tumoral, que tem várias abordagens. Entre elas estão a cirurgia conservadora ou Tumorectomia que retira o tumor de algum tecido circundante e a Mastectomia que dependerá inclusive do nível invasivo que se encontra o tumor, sendo dividido em: Mastectomia Poupadora de Pele, Mastectomia Simples

e total, Mastectomia Radical Modificada e Mastectomia Radical de *Halsted*. Esses procedimentos cirúrgicos podem ser seguidos de radioterapia que se utiliza de raios de alta energia para destruir as células cancerosas, eliminar células ocultas e/ou diminuir os tumores (PEIXOTO, 2012; RIBEIRO, 2014; OLIVEIRA, 2014).

A quimioterapia pode ser baseada em terapia adjuvante e neoadjuvante, esta primeira se inicia depois do tratamento principal que é a cirurgia e consiste nas combinações com a quimioterapia, hormonoterapia, imunoterapia e a radioterapia. Já a segunda é utilizada para a neoplasia avançada da mama, para reduzir o volume tumoral e possibilitar a cirurgia e incluem a quimioterapia e a terapia hormonal. A resposta à quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global (BARROS, et al. 2001; PEIXOTO, 2012).

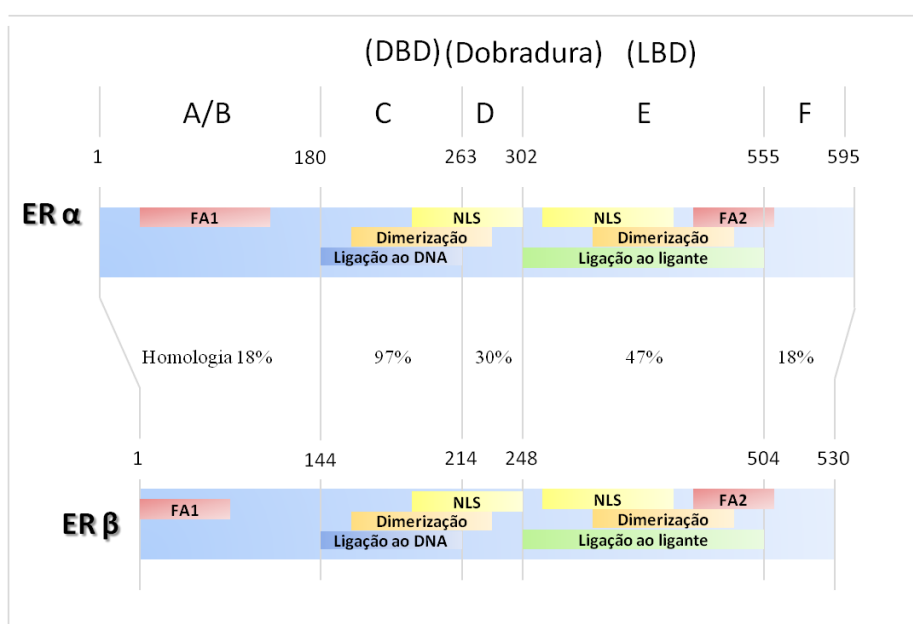
Porém, o tratamento preferencial para o câncer de mama metastático é a hormonoterapia ou terapia hormonal. Essa decisão tem que ser avaliada pela imunohistoquímica do tecido para receptores positivos (CINTRA, et al. 2012). O objetivo desse tratamento decorre pelo fato de que alguns tumores na presença de estrógenos apresentam maior crescimento, assim a utilização de antagonistas do estrógeno, por exemplo, pode ser efetiva no tratamento de pacientes com câncer de mama, reduzindo dessa maneira a atuação desse hormônio em diferentes locais do corpo, ou seja, reduzindo a estimulação estrogênica (hormonal) nesses tecidos (ROSA, 2007; KARTHIK, et al. 2015).

O RE foram relatados em 1967 pelos pesquisadores Jensen e a associação com o risco de câncer de mama têm sido consistentemente encontradas em vários estudos (JENSEN, et al. 2010) e pode ocorrer em três etapas por um processo sequencial, sendo elas: iniciação de uma lesão no DNA cromossômico que pode ser adquirida ou geneticamente herdada, gerando alterações na regulação de proliferação e de apoptose celular, pela atuação de fatores estimulantes da multiplicação das células alteradas geneticamente e a progressão dependerá da vascularização e da capacidade das células de invadirem a membrana basal e o estroma (MOREIRA, 2015; RIBEIRO, 2014; SHETE, 2013).

Os ER são proteínas que podem ser nucleares e não nucleares e são divididas em dois subtipos o  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) e  $\beta$  (ER $\beta$ ) que são produzidos por dois genes distintos em diferentes cromossomos, consequentemente vão possuir atividades biológicas distintas. O RE $\alpha$  é expresso predominantemente no aparelho reprodutivo, sistema nervoso central, fígado, glândula pituitária, útero, rins, suprarrenais e glândulas mamárias, enquanto que o RE $\beta$  é expresso em tecidos como ossos, endotélio, pulmões, próstata, ovários, tecido urogenital. Esses dois subtipos são apresentados como uma estrutura com vários domínios (A, B, C, D, E,

F) e cada domínio localizam-se numa parte da molécula da proteína (ADAMS, 2010; MARCHI, et al. 2016). A figura 1 mostra a organização do domínio bem definida dos dois receptores, que mostram um elevado grau de semelhança ao nível dos aminoácidos, bem como na homologia nos domínios específicos. O estrogênio interage no ER no domínio E, que já possui um segundo domínio de ativação o AF-2 (HERNANDEZ, et al. 2016; DUTRA, 2009).

**Figura 1**-Representação esquemática da estrutura dos dois subtipos de receptores do estrogênio (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ). Os números externos de cada esquema colorido representam o número de aminoácidos bem como a porcentagem da homologia de cada domínio.



Fonte: ADAMS, 2010

A terapia hormonal é feita através do uso de substâncias semelhantes ou supressoras de hormônios para inibir o crescimento do tumor e institui-se de tratamento longo, causando efeitos adversos bastante importantes. O tratamento pode ser realizado por fármacos inibidores da aromatase e pelas principais classes que são os Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrogênio (SERMs) (RIBEIRO, 2014; BRITO, 2014; LEAL, 2010; OLIVEIRA, 2014).

O termo Modulador Seletivos dos Receptores de Estrogênio (do inglês Selective Estrogen Receptor Modulators) (SERMs) são moléculas esteroidais com efeitos agonista/antagonista no receptor de estrogênio tecido específico (LAMAS, 2014). O mais utilizado SERMs prescrito na prática clínica e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) nos EUA em 1977 como único agente para prevenção do câncer de mama em

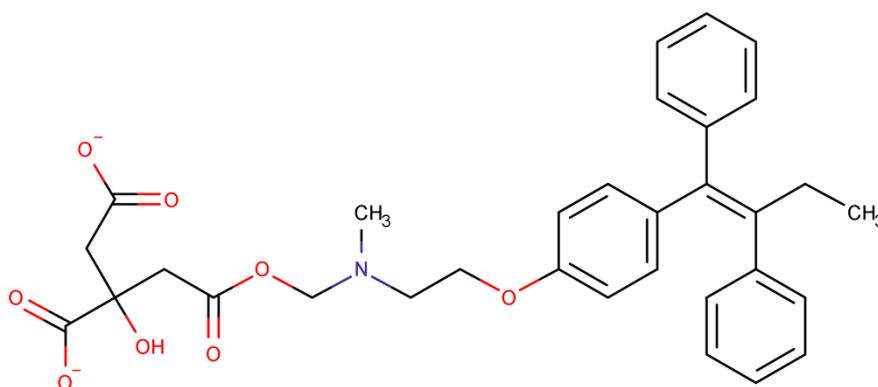
mulheres pré-menopausa é o Citrato de Tamoxifeno (TMX) que foi identificado pela primeira vez na década de 1960, podendo muitas vezes ser utilizado na terapia para mulheres pós-menopáusicas (MOREIRA, 2015; PEIXOTO, 2012).

## 3.2 TAMOXIFENO

### 3.2.1 Química

Tamoxifeno (TMX) ou segundo IUPAC (2- {4 - [(1Z) -1,2-difenilbut-1-en-1-il] fenoxi} etil) dimetilamina, isômero Z, princípio ativo do medicamento comercial NOLVADEX®, no qual esta disponível na forma do sal de citrato de tamoxifeno, representado na fórmula estrutural na Figura 2, possui fórmula molecular  $C_{26}H_{29}NO$ .  $C_6H_8O_7$  e peso molecular de 563,63808 g/mol. É solúvel em solventes orgânicos tais como etanol, metanol, Dimetilsulfóxido (DMSO) e Dimetilformamida (DMF) (ABBASALIPOURKABIR, 2012; LEE, 2003).

**Figura 2-** Representação esquemática da estrutura do Citrato de Tamoxifeno



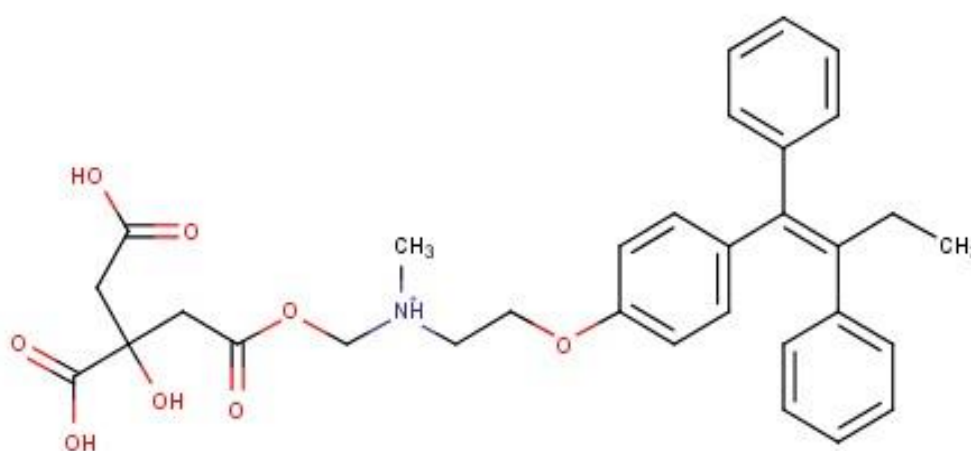
Fonte: Software MarvinSketch

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica o TMX pertence à classe II, possuindo baixa solubilidade aquosa e alta permeabilidade nas membranas plasmáticas. É administrado por via oral, na forma de comprimidos ou soluções orais, na dose de 10 mg duas vezes ao dia ou 20 mg uma vez ao dia. É uma base fraca com  $pK_a$  8,85 tendo solubilidade em

água de 0,04µg/mL a 37°C. Possui densidade de 0,55-0,65 g/L. Apresenta-se na forma de pó cristalino branco (BENETTI, 2014; LEE, 2003; ALTMAYER, et al. 2016; MOREIRA, 2015).

A cadeia etoxi-metil-amino lateral, observada na figura 3, é uma característica estrutural essencial necessária para a atividade biológica do fármaco. A remoção dessa cadeia anula a atividade antiestrogênica da molécula. O nitrogênio e o oxigênio separados por dois átomos de carbono estão associados à basicidade do átomo de nitrogênio (MARJI, 2001).

**Figura 3-** Representação esquemática da desprotonação do Tamoxifeno.



Fonte: Software MarvinSketch

Com a diminuição do pH, o tamoxifeno altera a sua conformação, havendo aumento na constante de dissociação ( $K_a$ ), que mostra a diminuição de uma ligação fornecendo um monocation na molécula do fármaco, no átomo de nitrogênio, gerando carga positiva (MARJI, 2001).

### 3.2.2 Farmacologia do Tamoxifeno como SERMs

O Tratamento do tamoxifeno é realizado por longo prazo (3-5 anos) que segundo Pan et al. (2015) pode reduzir a taxa de mortalidade em até 31%. É um agente não esteroide, derivado do trifeniletileno que pertence à classe dos compostos do núcleo estilbeno, possui ação mista, agindo, dependendo do tecido alvo e gênero, tanto como agonista, agonista parcial ou antagonista ligando-se a ambas isoformas do receptor de estrogênio ( $ER\alpha/ER\beta$ ) e afetando na capacidade de resposta de cada célula na qual interage (ADAMS, 2010; MARCHI, 2016; BARBIERI, 2013). Segundo Notas et al. (2015) o TMX pode proporcionar um período muito longo de proteção, mesmo após a cessação da terapia. Por outro lado, cerca de metade das

pacientes em tratamento com esse fármaco podem adquirir resistência endócrina e isso tem sido atribuído justamente à variabilidade de ações que ele possui, dependendo do metabolismo de paciente para paciente (LAMAS, 2014).

Nas células mamárias, o fármaco age como antagonista, bloqueando as propriedades na isoforma do RE $\alpha$ . Ligando-se ao domínio E do RE, induz a mudança de conformação e dissociação de proteínas que leva a dimerização e translocação do receptor para o núcleo (HERNANDEZ, et al. 2016; SÁ, et al. 2016). Este complexo ligante-receptor se liga aos elementos de resposta que são sequências únicas de DNA, possuindo ação na atividade da DNA-polimerase, ocorrendo deterioração na utilização de timidina, havendo dessa forma à inibição da síntese, induzindo a apoptose e bloqueio da fase G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub> do ciclo de proliferação celular, impossibilitando o crescimento ou a reprodução das células, chamado efeito citostático, pelo bloqueio da captação de estradiol (ALTMAYER, et al. 2016; MEDINA, et al. 2011).

Outros estudos mais recentes têm observado que o Tamoxifeno pode envolver mecanismos não restritos apenas ao ER, ele pode interagir fortemente com os lipídios e as proteínas na biomembrana, através das partes hidrofóbicas presente nestas onde tem demonstrado que o fármaco tem atividade e tendo esse efeito, pode provocar alterações precoces na morfologia e estrutura das membranas celulares do tumor estando associada com o seu processo anti-proliferativo (BILGE, 2014; BILGE, et al. 2013).

### 3.2.2.1 Efeitos Adversos

Devido ao modo de ação misto que o tamoxifeno possui o fármaco apresenta uma diversidade de mecanismos que medeiam às ações nos diferentes receptores ER em diversos tecidos (LOCKHART, et al. 2015). A maior parte do conhecimento atual sobre o mecanismo de ação vem dos estudos periféricos sensíveis a hormônios e linhagens celulares e devido à complexidade de ação alguns mecanismos de efeito e ações ainda são desconhecidos e continuam a ser estudados na literatura (BENETTI, 2014).

Por ser um antiestrogênico possui os mesmos efeitos de outrem como náuseas, vômitos e ondas de calor. Além de menos frequentes, porém observados, como irregularidades menstruais, sangramento vaginal, dermatites e retenção de líquidos (SÁ, et al. 2016).

Devido sua ação antagonista do estrogênio inibe a proliferação das células mamarias, porém de modo agonista parcial, estimula a proliferação das células endometriais aumentando

as chances do desenvolvimento de neoplasia endometrial e de modo agonista nos ossos intensificam a densidade óssea e mulheres que já possuem a metástase óssea podem ocasionar hipercalcemia (BARBIERI, et al. 2015; SHAKER, 2015).

Segundo Bricola (2009) e Meis (2006) o uso frequente na quimioterapia aumentou o risco de ocorrer eventos tromboembólicos tanto no grupo de mulheres pré-menopausadas, quanto nas mulheres menopausadas e deve-se provavelmente a formação de micropartículas apoptóticas (VIANA, 2007; COPPI, 2009; SHETE, 2013).

Possuem ainda outros diversos efeitos adversos como estresse oxidativo, hepatotoxicidade mediada, necrose hepática submaciça, anemia hemolítica, trombocitopenia, embolismo pulmonar, leucopenia, ototoxicidade, catarata, retinopatia e redução à cognição (ALTMAYER, et al. 2016; ALENCAR, 2006; SHAKER, 2015; ONITILO, et al. 2012). Pan et al. (2015) realizou um estudo avaliando o impacto do tamoxifeno na geração da esteatose hepática por um ano, o autor pôde observar que o tamoxifeno está associado ao risco de desenvolver essa patologia onde a maioria das pacientes adquiriram ou pioravam com o tratamento.

O TMX possui biodisponibilidade diminuída (20-30%) devida á sua precipitação como base livre no ambiente ácido do estômago e extenso metabolismo de primeira passagem, levando a um aumento da dose e consequente, maiores efeitos secundários (MOREIRA, et al. 2014; COPPI, 2009; KLEIN, et al. 2012). Vários estudos sugerem que o mesmo efeito aumenta os riscos de ocorrência de câncer estomacal, e que essa ocorrência aumente em pacientes que possuem o estômago colonizado pela bactéria *Helicobacter pylori* (HUH, et al. 2012).

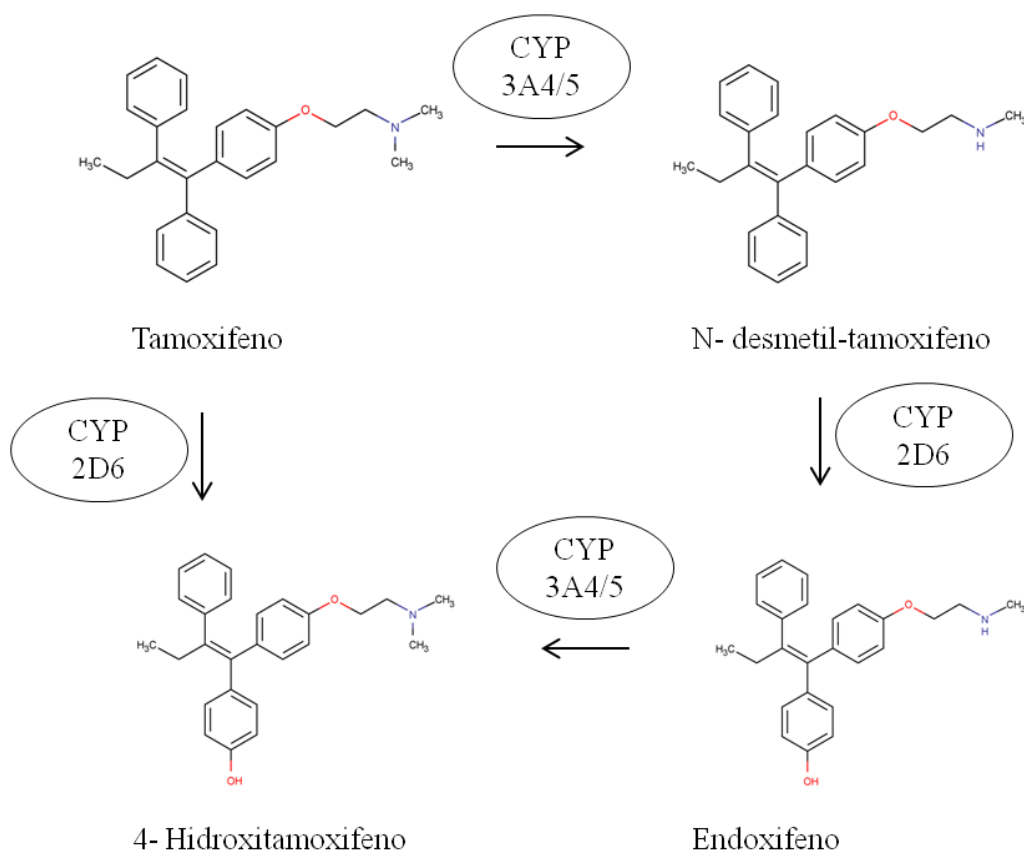
### 3.2.3 Farmacocinética

Após administração oral, o tamoxifeno é absorvido rapidamente, atingindo concentrações séricas máximas entre 3 a 7 horas. Mostra-se em fase de distribuição e eliminação tendo a primeira fase de distribuição com uma meia-vida de 7 a 14 horas e a tempo de eliminação de 4 a 11 dias (OLIVEIRA, 2014; BINKHORST, et al. 2015 a).

É metabolizado no fígado, sofrendo um extenso metabolismo de primeira passagem, em vários metabolitos primários e secundários, através do complexo de enzimas do citocromo P450 (CYP) 3A4 e CYP3A5 (BINKHORST, et al. 2015b; RIBEIRO, 2015). Observando a figura, a N-desmetilação do tamoxifeno catalisada principalmente pelo citocromo P450 (CYP) 3A4 e CYP3A5, produz o principal metabolito, o N-desmetiltamoxifeno, sendo não relevante para atividade biológica, uma vez possuindo pouca afinidade pelo RE. Por conseguinte a

CYP2D6 age na hidroxilação da N-desmetiltamoxifeno na posição do anel para produzir 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno o chamado endoxifeno e o 4-hidroxitamoxifeno, respectivamente, os únicos metabolitos que são relevantes com atividade (KLEIN, et al. 2013; SCHULTINK, et al. 2015).

**Figura 4-** Representação do metabolismo do tamoxifeno por enzimas do CYP450.



Fonte: autoria própria baseado em RIBEIRO, et al. 2015

Os processos de absorção do Tamoxifeno podem ocorrer em todo trato-gastrointestinal assim como nas partes proximais e distais do intestino. Possuindo circulação entero-hepática, os metabólitos conjugados com o ácido glicurônico, são excretados no intestino pelo ducto biliar e, logo em seguida, ocorre à reabsorção e recirculação entero-hepática dos metabólitos hidrolisados e conjugados do tamoxifeno. Os metabolitos que não são reabsorvidos são excretados pelas fezes, tendo mínima excreção pela urina (DICKSCHEN, 2012; ALMEIDA, 2006; VIANA, 2007).



### **3.3 DISPERSÕES SÓLIDAS: ALTERNATIVA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

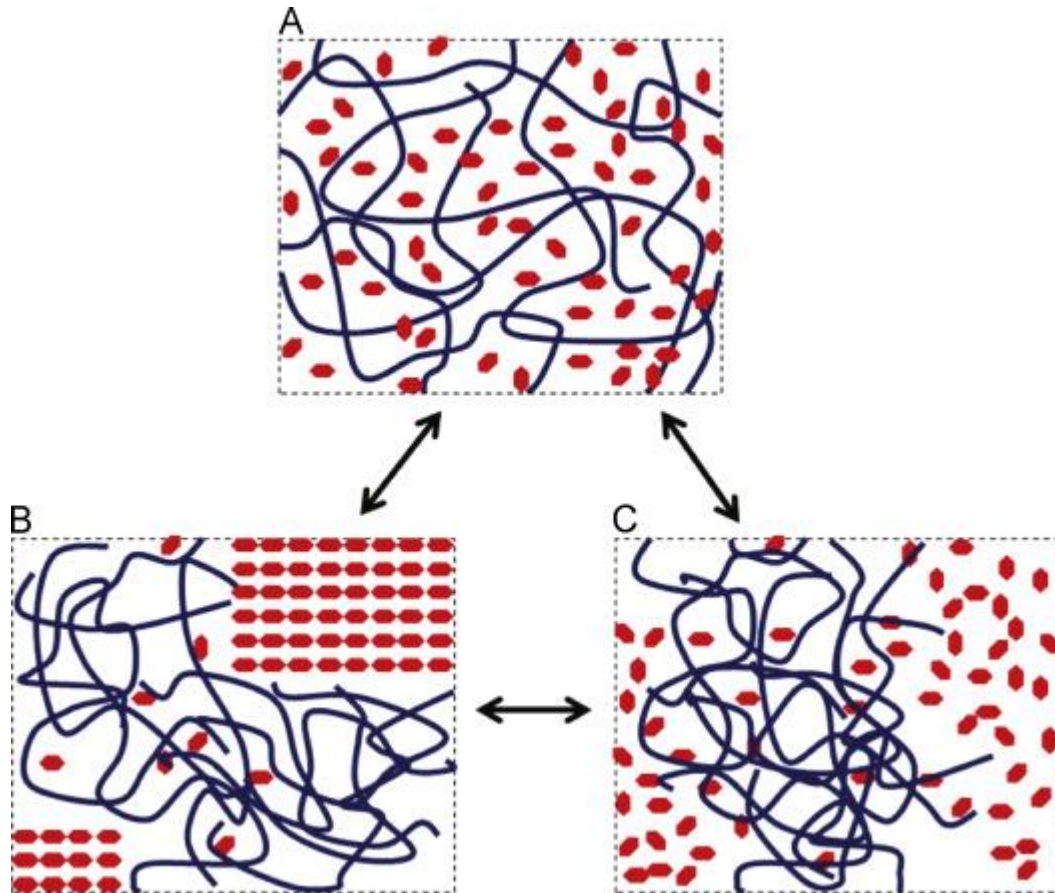
#### **3.3.1 Considerações Gerais**

Atualmente, um dos desafios da Indústria Farmacêutica é que muitos fármacos apresentam diminuição na biodisponibilidade oral devido aos níveis baixos e erráticos de absorção nos quais se limitam por possuírem diminuta solubilidade aquosa e/ou precipitarem no ambiente gástrico na forma de sal, além de possuírem diversos efeitos colaterais, em longo prazo de tratamento, ao paciente (NIKGHALB, et al. 2012; PUNCOCHOVA, et al. 2016).

Sistemas de liberação são lançados para melhorarem esses problemas de terapia associados a fármacos problema onde são concebidos para permitir um controle maior de exposição á droga em longo prazo, diminuindo diversos efeitos colaterais, conduzir o fármaco a cruzar barreiras fisiológicas e permitir a chegada ao local de ação e/ou absorção desejável para minimizar efeitos de exposição (SIEGEL, 2012). O sistema de Dispersão Sólida (DS) como transportador para a resolução desse tipo de problema tem sido bastante eficaz no que diz respeito ao melhoramento da taxa de dissolução de fármacos insolúveis para reduzir a variabilidade do desempenho de modo a melhorar a farmacoterapia (SINGH, 2011; PRIEMEL, et al. 2013; RAMESH, et al. 2015; AFIFI, 2015; ADLER, et al. 2015).

Dispersões sólidas são definidas como um sistema de produtos sólidos, que possuem pelo menos dois componentes diferentes podendo ser formados através da mistura, dispersão ou dissolução de um Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) de forma homogênea, num veículo ou matriz inerte no estado sólido, sendo amorfo ou cristalino como representado na figura 5, abaixo (CHAMSAI, 2015; JALALI, et al. 2012).

**Figura 5-** Representação esquemática de três possibilidades possíveis de uma dispersão sólida de fármaco/polímero. Símbolo hexagonal: fármaco e Linhas curvas: Matriz do polímero. A) a estrutura ideal de uma dispersão sólida em que a droga é molecularmente dispersa na matriz do polímero B) sistema polímero-droga em que há forma cristalina do fármaco C) sistema polímero-droga que contém domínios ricos em drogas amorfas dispersos na matriz do polímero.



Fonte: HUANG, 2014

A maioria das matrizes inertes utilizadas são polímeros ou mistura deles, que podem aumentar a estabilização dos fármacos e a taxa de dissolução, pois os mesmos agem como barreiras físicas evitando o processo de cristalização, através do efeito anti-plastificação, por interações intermoleculares ou por outros tipos de ligações existentes entre fármaco-polímero e/ou polímero-polímero podendo formar complexos de polieletrólitos de cargas opostas (SINGH, 2015; SINGH, 2011; JALALI, et al. 2012).

Nas ultimas décadas, quatro gerações de dispersões sólidas surgiram e são classificadas de acordo com sua composição de arranjo molecular (Quadro 1). Vários estudos as classificam por método de preparação, porém, diferentes métodos de preparação podem gerar os mesmos subtipos e métodos de preparação semelhantes podem gerar diferentes subtipos, pois de modo geral, é o arranjo molecular que regula as propriedades das dispersões (SINGH, 2011). O conhecimento do arranjo molecular e distribuição das partículas amplia a

compreensão das propriedades das dispersões além de compreender mecanismos de dissoluções dos fármacos presentes nessas matrizes (HUANG, 2014).

**Quadro 1-** Classificação das dispersões sólidas em gerações de acordo com arranjo molecular.

| TIPOS DE DISPERSÕES SÓLIDAS |                                       | OBSERVAÇÕES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1º Geração                  | Veículo cristalino (mistura eutética) | Foram desenvolvidas pelos anos 60 e são preparadas utilizando transportadores cristalinos como ureia, manitol e frutose. Possuem uma boa estabilidade termodinâmica, porém sua natureza cristalina gera uma menor solubilidade comparada à forma amorfa. Nessas dispersões um fármaco cristalino está disperso dentro de um veículo cristalino formando uma mistura eutética ou monotética. Na primeira o ponto de fusão da mistura é inferior ao ponto de fusão do fármaco enquanto que na segunda o ponto de fusão do transportador e do fármaco é constante.                                                         |
| 2º Geração                  | Veículo amorfo                        | Os primeiros estudos foram feitos na década de 70 e foram baseados em transportadores poliméricos amorfos que podem ser de origens sintéticas ou não. Alguns exemplos são os derivados de celulose, polietilenoglicol, polimetacrilatos, povidona, etc. Nessas dispersões contém veículos amorfos que são principalmente polímeros e são classificadas de acordo com o estado físico do fármaco. Pequenas partículas do fármaco principalmente no estado amorfo estão dispersos nesses transportadores.                                                                                                                 |
| 3º Geração                  | Veículos por tensoativos              | Foram estudados pelos anos 90 tendo agentes tensoativos como aditivos ou como veículos para superar a precipitação e recristalização do composto ativo que de outro modo é frequentemente encontrado em dispersões sólidas de primeira e segunda geração. Podem ser utilizados como surfactantes Tween 80, Laurilsulfato de Sódio, Laurato de sacarose como aditivos e como veículos o Compritol 888 ATO, Gelucire 44/1, Poloxâmero, etc. Esses componentes podem não só melhorar o perfil de dissolução assim como a estabilidade física do fármaco.                                                                   |
| 4º Geração                  | Veículo insolúvel em água             | Recentemente, polímeros solúveis em água têm sido utilizados como veículos de liberação controlada de fármacos com meia-vida biológica curta e baixa solubilidade. A dispersão molecular de fármacos poucos solúveis em água pode melhorar a solubilidade da droga, enquanto polímeros insolúveis em água ou polímeros dilatáveis podem ser utilizados para retardar a liberação de fármaco no meio de dissolução. Os polímeros convencionais utilizados para retardar a liberação nesse tipo de dispersões incluem Acetato de celulose, Eudragit® RS, RL, poli (óxido de etileno) e polímero carboxivinilo (Carbopol). |

Fonte: autoria própria baseado em DALVI, 2015; SINGH, 2011; ADLER, et al. 2015; VO, 2013.

### 3.3.2 Métodos de Obtenção das Dispersões Sólidas

Várias técnicas de obtenção têm sido estudadas com o objetivo de melhorar as características físico-químicas, tanto do ponto de vista tecnológico quanto de eficiência, para promover melhores taxas de dissolução, melhorar sua biodisponibilidade oral e a estabilidade dos produtos obtidos nas condições de armazenamento. As técnicas mais comuns de obtenção são: método de fusão, Fluido Supercrítico (FSC) e evaporação do solvente. A primeira e a última técnica têm-se mostrado útil nas escalas laboratoriais e industriais (produção de acordo com as boas práticas de fabricação) (DALVI, 2015; HUANG, 2014).

#### a. Método de Fusão

Foi utilizado pela primeira vez por Sekiguchi et al. (1961), realizado através da mistura física de fármaco e de polímero que são aquecidos a uma temperatura ligeiramente maior que o seu ponto de fusão, que permanece sob aquecimento até formação de uma solução homogênea, formando uma mistura fundida que é então arrefecida. (ALVES, et al. 2012). A mistura resultante sólida é então pulverizada e tamisada para se obter um tamanho de partícula desejado. Há uma maior probabilidade de ocorrer quebra do estado cristalino para o estado amorfo do fármaco, devido a elevadas temperaturas, porém há um número de desafios na preparação, utilizando esse método como é o caso da falta de miscibilidade que pode existir entre o fármaco e o polímero a uma temperatura de aquecimento (HUANG, 2014).

O método de extrusão a quente ou em inglês *Hot-melt extrusion* (HME) é uma extensão da técnica de fusão onde há uma intensa mistura dos componentes através de uma extrusora, ocorrendo por uma elevada força de cisalhamento com altas temperaturas, oferecendo potencialidade em moldar a mistura fármaco-polímero para implantes, inserções oftálmicas, porém altas temperaturas podem destruir materiais sensíveis ao calor (BAGHEL, 2016; VO, 2013).

#### b. Tecnologia do Fluido supercrítico (FSC) ou *Super Critical Fluid*

É uma técnica alternativa ao método do solvente, que utiliza o dióxido de carbono, envolvendo um processo de pulverização da solução do composto do soluto e do solvente orgânico numa fase supercrítica continua que flui simultaneamente utilizando uma corrente de dióxido de carbono, formando coprecipitados com partículas de tamanhos pequenos e com baixo teor de resíduo orgânico, uma vez que quantidades de dióxido de carbono não oferecem perigo ao paciente (DIXIT, 2012; ALVES, et al. 2012; SINGH, 2013).

### c. Método de evaporação do Solvente

Nesse método a dispersão sólida é obtida através da evaporação do solvente a partir de uma solução que contém um fármaco e um veículo ou mistura deles. Esta técnica permite a mistura a nível molecular preferível para aumentar a solubilidade, estabilidade do produto e melhores propriedades de dissolução. É útil para rastrear rapidamente polímeros que inibem a cristalização de fármacos nas soluções, através da reforçada interação fármaco-polímero. Esses últimos são solubilizados em solvente orgânico que é evaporado sob agitação e/ou temperatura constante (BAGHEL, 2016; ALVES, et al. 2012).

A temperatura e a escolha do solvente são pontos críticos para utilização desse método. A temperatura relativamente baixa de utilização evita a decomposição dos fármacos e dos polímeros. Já a escolha de um solvente não tóxico adequado para ambos componentes tem se tornado desafio e os mais utilizados incluem o etanol, metanol, acetato de etilo, cloreto de metileno, acetona, água e/ou misturas deles (DHIRENDRA, 2009; SINGH, 2013). Muitas vezes tensoativos tem sido utilizado para melhorar a solubilidade de fármacos e polímeros quando esses últimos possuem polaridades diferentes e muitas vezes a utilização de solvente comum para ambos é difícil (BAGHEL, 2016).

Tem sido o método mais utilizado para preparação de dispersões sólidas por ser simples, possuindo algumas desvantagens intrínsecas do método como os resquícios de solvente residual que pode permanecer após o processo de evaporação. Outro fator importante a ser considerado é que a velocidade de solidificação nesse método pode determinar o estado de agregação dos fármacos na dispersão sólida, e quanto mais rápida esse processo, melhor para garantir o estado amorfo dos fármacos. Devido a isso algumas técnicas podem ser utilizadas para eliminar e ou minimizar esses efeitos assim como ajustar o grau de agregação das partículas, como: Calefação através de uma placa de aquecimento, secagem a vácuo ou por estufa, evaporação rotativa, secagem por pulverização, liofilização, *spray dried* e técnicas de processamentos criogênicos. A Secagem a vácuo e por estufa é o método menos dispendioso e custoso (VO, 2013; SINGH, 2011; VASCONCELOS, et al. 2016; PATEL, et al. 2015).

### 3.3.3 Dispersões Sólidas Amorfas com Matrizes Poliméricas

A forma cristalina de um fármaco (Figura 5 B) oferece a vantagem de alta pureza e estabilidade física ou química. No entanto, a barreira de energia da rede é uma limitação importante na dissolução de moléculas, pois é necessária maior energia para que ocorra o processo de solubilidade/dissolução do fármaco. Já o estado amorfo (Figura 5 A), apresenta uma estrutura desordenada, em comparação com a forma cristalina e possui maior energia livre (força motriz termodinâmica) levando a uma maior solubilidade aparente em água, taxa de dissolução e maior absorção. Porém fármacos puros no estado amorfo apresentam maior instabilidade física e química. A cristalização de um fármaco amorfo pode acontecer por um processo de dois passos, primeiro a nucleação e segundo o crescimento do cristal (BAGHEL, 2016; PATEL, et al. 2015). Assim, a nucleação pode não começar até que certo grau de sobresaturação é atingido para superar a barreira de energia. Desse modo, a separação de fases (amorfo para cristalino) que pode ocorrer num sistema de dispersão, envolvem os processos de difusão e nucleação (VASCONCELOS, et al. 2016; DEMUTH, et al. 2016).

Atualmente, os sistemas mais estudados para estabilizar fármacos, estão voltados veículos poliméricos hidrofóbicos amorfos, ou seja, os de segunda geração e quarta geração, onde o fármaco está de preferência no estado disperso molecular. Estes sistemas de transporte amorfizam a fármaco e o estabilizam no estado sólido e em vários pHs (BAGHEL, 2016). Devido a isso muitos produtos de interesse, em especial matrizes poliméricas, têm sido desenhados e comercializados, em particular na última década, para proporcionar melhores tecnologias a esses sistemas de transporte (VASCONCELOS, et al. 2016; ALVAREZ, 2008).

Os polímeros são quimicamente constituídos por unidades estruturais repetitivas conhecidas como monômeros que estão ligados um com o outro através de uma reação denominada *polimerização* formando uma estrutura estendida (BAGHEL, 2016; SUN, et al. 2016). São classificados de acordo com sua origem em naturais, semissintéticos e sintéticos. Podem ser amorfos, cristalinos ou semicristalinos (dar-se os subtipos de dispersões sólidas) e são frequentemente utilizados para controlar liberação de fármacos, além de modular a passagem destes últimos por mecanismos de pH fisiológicos dependentes (SANTOS, 2013; LANG, 2013).

De acordo com a sua estrutura complexa com numerosas intercadeias ou intracadeias e ligações cruzadas, eles têm sido amplamente utilizados encapsulando fármacos sob a forma de reservatório ou matriz, preservando a viabilidade (solubilidade e estabilidade) do estado amorfo (SUN, et al. 2016). O princípio ativo pode ser tanto aprisionado fisicamente na matriz

polimérica ou pode ser ligada a cadeia polimérica através de ligações químicas e físicas. Estas ligações restringem a mobilidade molecular das moléculas do fármaco na matriz do polímero e proporciona estabilidade para o sistema (BAGHEL, 2016; PUNCOCHOVA, et al. 2016).

Várias macromoléculas naturais e sintéticas têm sido materiais de revestimento adequados para se obter formulações desejáveis o qual é adaptado para modular características do fármaco, sustentar a ação terapêutica durante um longo período de tempo e/ou liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo (BAGHEL, 2016; SUN, et al. 2016).

Diferentes parâmetros de formulação e processamento podem ser obtidos, tais como o tipo de polímero utilizado e a quantidade adicionada ao sistema. No entanto, a variação desses parâmetros muitas vezes é restrita pela dificuldade de ajustar uma cinética de liberação. Uma possibilidade interessante para superar estas restrições é o uso de misturas de dois tipos de polímeros que possuem características físico-químicas diferentes que podem modular o tipo de liberação assim como proporcionar estabilidade mecânica de revestimento ao filme. No entanto, a mistura de polímeros pode proporcionar fenômenos mais complexos em comparação com as formas de dosagens revestidas apenas com um tipo de polímero, pois cada polímero tem propriedades físico-químicas específicas e é frequentemente difícil de obter um perfil de liberação em particular do qual esteja adaptado às características do fármaco. Usualmente, o revestimento varia aumentando ou diminuindo a taxa de liberação e diferentes tipos e quantidades de plastificantes solúveis ou insolúveis em água são adicionados, modificando a permeabilidade do fármaco através do revestimento da matriz (SIEPMANN, et al. 2008; LECOMTE, et al. 2003; MOUSTAFINE, 2008).

Do ponto de vista da Tecnologia Farmacêutico, o design de materiais poliméricos com funcionalidade bem definida é cada vez mais importante devido a crescente demanda por novas tecnologias (LACOMTE, et al. 2003), visto que a seleção de excipientes adequados, com o potencial para inibir qualquer tendência à recristalização e/ou precipitação na forma de sal no ambiente estomacal (diminuindo biodisponibilidade de fármacos) e, por conseguinte obter liberação modificada torna-se suporte de algumas matrizes poliméricas existentes atualmente e que são comercializadas. Dentre esses estão o polímeros Metacrilatos e Acrílicos que possuem combinações de propriedades úteis, incluindo versatilidade, propriedades mecânicas e estabilidade química (LANG, 2013; SIEPMANN, et al. 2008; BAGHEL, 2016; WULFF, et al. 2015).

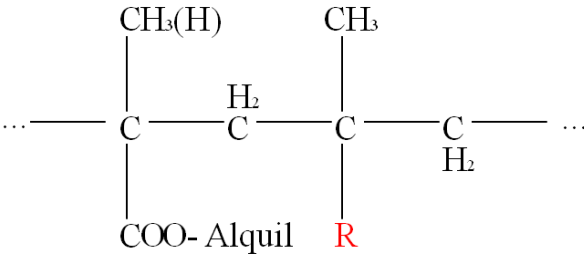
Estes polímeros são sintetizados através da polimerização de radicais livres onde a natureza dos grupos terminais parece influenciar a estabilidade no sentido da degradação

térmica. Um dos mais utilizados em estudos para formação de dispersões sólidas e que possuem requisitos além de estabilidade, são não tóxicos e tem sido amplamente investigados para administração oral, bucal, sublingual, transdérmica, retal e pra aplicações vaginais, são os polímeros comerciais Eudragit®, polímeros aprovados pela FDA, podem ser classificados de acordo com os seus grupamentos ativos (ALVAREZ, 2008; PINARDAG, 2006). Estes grupamentos ativos podem ser catiônico, aniônico ou neutro, como mostrado no quadro 2. A maioria dos polímeros Eudragit® são listados na Farmacopeia Europeia, na Farmacopeia dos Estados Unidos e na Farmacopeia Japonesa (LANG, 2013; SAUER, 2008; ALVAREZ, 2008).

A base que compõem a formação desses polímeros são os átomos de carbono que são estáveis na presença de água, oxigênio, luz, enzimas digestivas e fluidos do corpo, além de que esses polímeros não são metabolizados e absorvidos pelo trato gastrointestinal sendo excretado pelas fezes de forma inalterada. A ingestão diária admissível para os derivados de polimetacrilato são de 2-20 mg/Kg de peso corporal (SAUER, 2008; RIGO, et al. 2014).



**Quadro 2-** Representação da estrutura dos polímeros Eudragit® pertencente à classe dos poli (met) acrilatos

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p align="center"><u>Copolímeros de</u><br/><u>Ácido Metacrílico</u></p> <p>Eudragit® L 100/S 100/L 100-55<br/>Eudragit® L 30 D-55<br/>Eudragit® FS 30D</p> <p align="center"><b>R= - COOH</b></p> <p><i>Eudragit® L 100/S 100/FS 30D Alquil= -CH<sub>3</sub></i><br/><i>Eudragit® L 100-55/L 30D-55 Alquil= -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></i></p> | <p align="center"><u>Copolímeros de Metacrilato de</u><br/><u>Aminoalquil</u></p> <p>Eudragit® E 100<br/>Eudragit® E PO</p> <p align="center"><b>R= - COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b></p> <p><i>Eudragit® E 100/E PO Alquil= -CH<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></i></p>                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p align="center"><u>Copolímeros de éster</u><br/><u>Metacrílico</u></p> <p>Eudragit® NE 30D/NM 30D</p> <p align="center"><b>R= -COOCH<sub>3</sub></b></p> <p><i>Eudragit® NE 30D/ NM 30D Alquil= -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></i></p>                                                                                                            | <p align="center"><u>Copolímeros de metacrilato de</u><br/><u>Aminoalquil</u></p> <p>Eudragit® RL 100/RL 30D/ RL PO<br/>Eudragit® RS 100/ RS 30D/ RS PO</p> <p align="center"><b>R= - COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Cl<sup>-</sup></b></p> <p><i>Eudragit® RL 100/ RL 30D/ RL PO</i><br/><i>Eudragit® RS 100/RS 30D/ RS PO</i><br/><i>Alquil= -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> -CH<sub>3</sub></i></p> |

Fonte: ALVAREZ, 2008

### 3.3.3.1 Seleção dos carreadores

Um polímero pH dependente o Eudragit® L 100 gastrorresistente foi selecionado em conjunto com um polímero pH independente o Eudragit® RL 100 para liberação controlada, ambos possuindo classificações em comum e miscibilidades para formar um composto que melhore as propriedades do fármaco selecionado e o module para local ideal de absorção podendo aumentar a biodisponibilidade e solubilidade nesse meio, além do controle elevado de liberação do fármaco através da lixiviação do mesmo. Nenhum estudo está disponível sobre o uso dessa associação de polímeros com o Tamoxifeno. Wulff, et al. (2014) investigou a mistura dos polímeros metacrilatos Eudragit® RL PO e L 55 verificando o comportamento das liberações dependentes de pH e a relação da mistura, o fármaco utilizado foi a teofilina.

Depois o mesmo autor Wulff, et al. (2015) investigou com os mesmos polímeros a liberação pH independente com fármacos de caráter ácidos naproxeno e cetoprofeno e a relação da proporção dos polímeros. Já Alhnan (2011) investigou a influencia e interações existentes entre o polímero Eudragit® S e os polímeros Eudragit® RS e RL incorporada a microparticulas com o fármaco prednisona utilizando o método de evaporação do solvente. Todos esses estudos foram realizados com combinação dos polímeros neutros e aniônicos.

### 3.3.3.1.1 Características dos Polímeros Seleccionados

#### a. Eudragit® L 100

O Eudragit® L 100 observado na figura 6, é um copolímero aniônico de ácido metacrílico e metacrilato de metilo, gastrorresistente e entero-solúvel desse modo possui solubilidade dependente do pH. A solubilidade em função do pH está associada à presença desses grupamentos. São insolúveis em soluções ácidas para pH menores que 3 e solúveis em soluções neutras ou alcalinas para pH maiores que 6 e menores que 8. O que o diferencia dos outros subtipos da mesma classe é a relação dos grupos carboxila livres que estão presentes na cadeia, que para esse polímero está na relação de 1:1, possuindo mais grupamentos livres. Esses monômeros estão distribuídos aleatoriamente ao longo da cadeia do copolímero, no qual possui peso molecular de 125.000 g/mol. Possui temperatura de transição vítrea maior que 124°C (SANTOS, 2013; EVONIK, 2015; SAUER, et al. 2007).

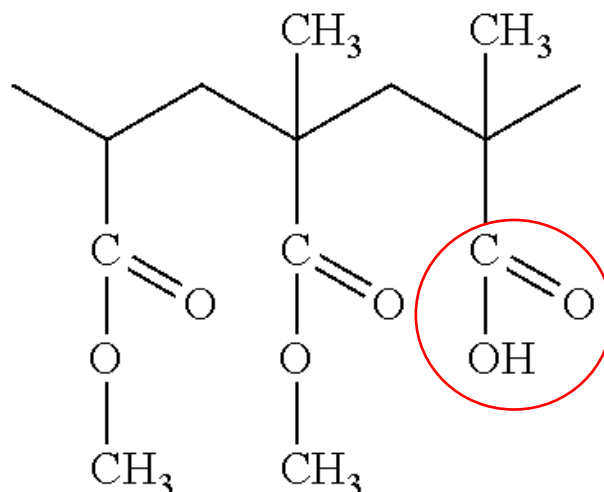
Em pH básico ou alcalino, acima de 7, os grupamentos característicos desse polímero sofrem protonação, o que ocasiona uma mudança na conformação da cadeia, ocasionado pela repulsão existente entre o grupo protonado e o grupo éster. Em pH ácido, abaixo de 2, esses grupamentos não sofrem ionização e a conformação nesse pH favorece a precipitação do polímero nesse meio (SANTOS, 2013).

O Eudragit® L 100 é solúvel em solventes orgânicos como metanol, etanol, álcool isopropílico e acetona bem como hidróxido de sódio formando soluções turvas e é praticamente insolúvel em acetato de etila, cloreto de metileno, éter de petróleo e água (EVONIK, 2015; BHARAJ, 2005; BITENCOURT, 2013; QUINTEIROS, et al. 2008).

Outra abordagem acerca dos polímeros aniônicos observada por Wulff, et al. (2014) é a formação de Complexos Interpolieletrólitos (iPECS) que são empregados como agentes controladores de carga com outras cargas de outros compostos (fármaco ou polímero) presentes no meio pela variação do pH (VIER, 2008). E quando formados podem alterar a liberação dos fármacos, por exemplo, em solução uma vez que agem nos grupamentos

químicos dos polímeros que são característicos de determinada atividade. Na maioria das vezes a interação iônica entre os iPECS e fármacos básicos é um recurso valioso quando se quer adquirir novas matérias com diferentes propriedades físico-químicas, farmacêuticas e também propriedades biofarmacêuticas, diferente dos seus precursores (RIGO, et al. 2014).

**Figura 6**-Representação estrutural do polímero Eudragit® L 100



Fonte: GAINER, 2011

#### b. Eudragit® RL 100

O Eudragit® RL 100 é um copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, carregado positivamente, com Cl<sup>-</sup> como contra-íons, contendo poucos grupamentos de éster de ácido metacrílico com grupamento polimetacrilato quaternário com proporção molar de 1:2: 0,2 respectivamente. Possuindo mais grupamentos de polimetacrilato quaternário que os restantes do mesmo subgrupo, sendo mais hidrofílico. É comercializado na forma de grânulos (GLAESSL, et al. 2009).

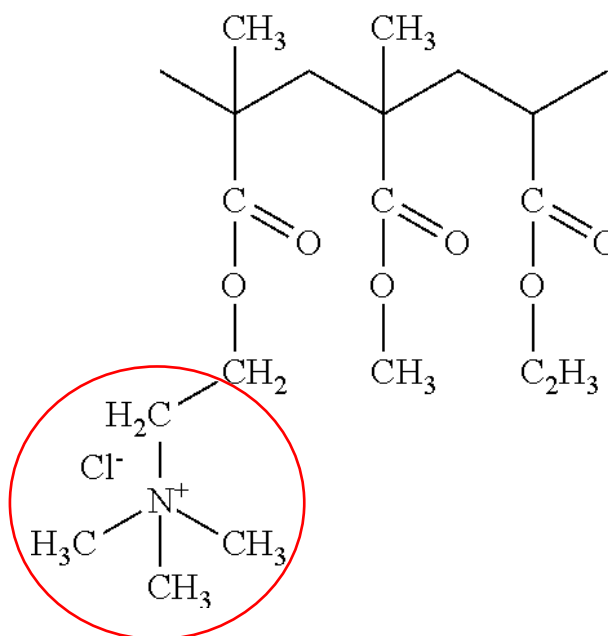
Encontram-se entre os polímeros mais utilizados para liberação sustentada estando sempre associado a outros polímeros. A estrutura desse polímero é formada por monômeros de acrilato de etilo e metacrilato de metilo observado na Figura 7, distribuídos aleatoriamente ao longo da cadeia, que contribuem para suas propriedades físico-químicas. Possui temperatura de transição vítrea de 63°C e peso molecular de 32.000 g/mol (RONGTHONG, et al. 2015; EVONIK, 2015).

Há um grupamento presente nesse polímero que é responsável pelo caráter hidrofílico e consequentemente pela capacidade de inchamento quando em solução, que são os

Grupamentos de Amônio Quaternário Catiônico (GAQ) presente como um sal de cloreto (círculo vermelho Figura 7) (WULFF, et al. 2015). Embora possua esse grupamento com caráter hidrófilo, o polímero é insolúvel em água. Quando em solução esse grupamento é impulsionado pela permuta iônica existente com o meio de libertação, ocorrendo o inchaço do filme de metacrilato, atração de água para dentro do sistema, fazendo com o que o fármaco aprisionado seja afetado pela força iônica desse meio, ocorrendo liberação do mesmo. Esse inchaço é independente de pH do meio de libertação, porém pode depender consideravelmente dos tipos de íons e da concentração destes em solução (RONGTHONG, et al. 2015; HUDOVORNIK, 2015)

É amplamente utilizado como agente formador de película para formas de dosagem farmacêuticas e para liberação controlada de fármacos, além de poderem ser utilizados para mascarar sabores e odores em formulações (RONGTHONG, et al. 2013; RONGTHONG, et al. 2015). São solúveis em metanol, etanol, álcool isopropílico, acetona, acetato de etilo e cloreto de metileno. E são praticamente insolúveis em éter de petróleo, hidróxido de sódio e água (EVONIK, 2015).

**Figura 7**-Representação estrutural do polímero Eudragit® RL 100



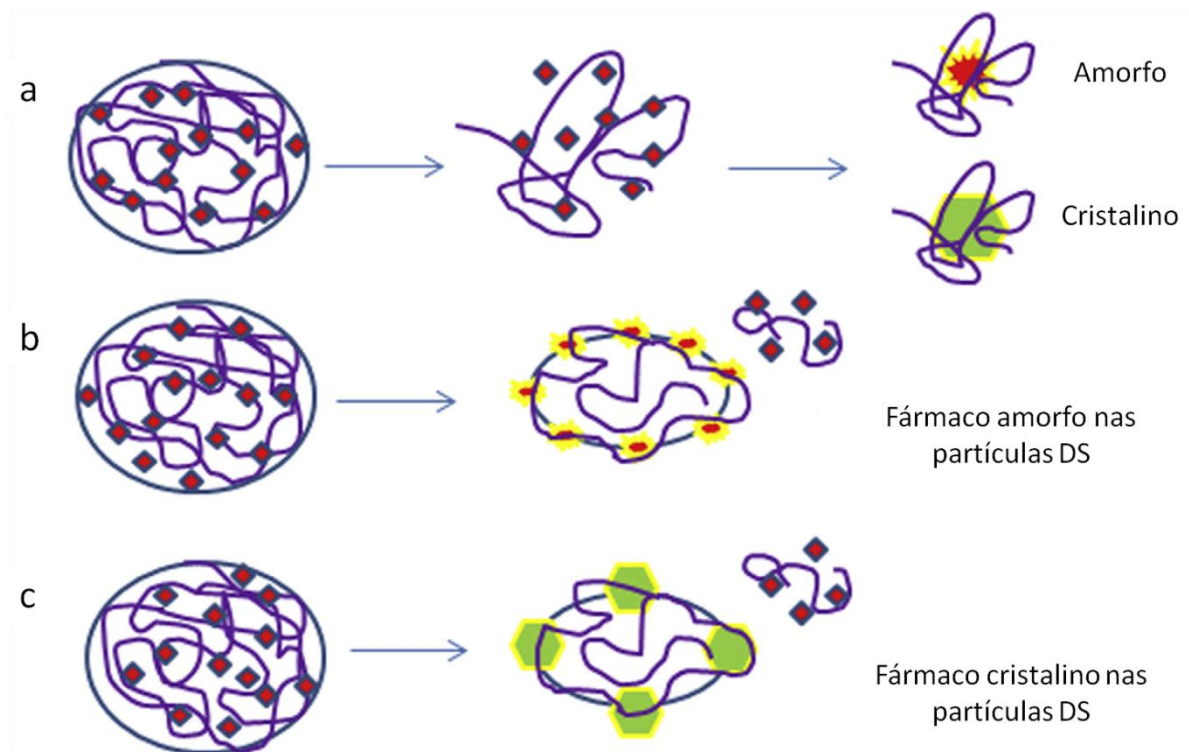
Fonte: RODRÍGUEZ, 2012

### 3.4 MÉTODOS DE DISSOLUÇÃO E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE DISPERSÕES SÓLIDAS

O método mais utilizado para prever o desempenho de uma formulação *in vivo* é a dissolução, o mecanismo e a escala de tempo da liberação diferem significativamente, dependendo da aplicação. Porém é difícil estabelecer uma correlação *in vivo*- *in vitro*, porque a cinética de dissolução pode não ser muitas vezes, dependendo do método utilizado, indicativo da natureza complexa da geração e manutenção da supersaturação assim como pode não considerar a força motriz que gere através da energia de solubilização do sistema, a distribuição dos fármacos (BAGHEL, 2016; HIGASHINO, et al. 2015). Isso porque vários processos diferentes podem ocorrer ao mesmo tempo durante a dissolução, como observado na figura 8. A concentração de fármaco livre no meio de dissolução é dependente da solubilidade aquosa do fármaco na forma cristalina ou na forma amorfa que depende de muitos outros fatores como já mencionados acima que são a velocidade de cristalização do fármaco, a interação fármaco-polímero e a razão fármaco e polímero. O êxito nas dispersões sólidas depende da capacidade do polímero em manter o estado de supersaturação por tempo suficiente sem precipitar para facilitar a absorção do fármaco (BERGEK, et al. 2016; BAGHEL, 2016).

A medição da cinética de solubilidade de equilíbrio de fármacos tem implicações diretas na taxa de geração de supersaturação. A determinação pode ser feita em condições equivalentes às do ensaio de dissolução e tem implicação para distinguir entre a indução de sobressaturação e solubilização termodinâmica como estratégias para comparar os perfis de aumento de absorção de fármacos pouco solúveis. Essa solubilidade de equilíbrio é definida como sendo a quantidade máxima de fármaco dissolvido sob uma dada temperatura, pressão, num dado solvente. É determinada a partir de uma concentração de fármaco numa solução saturada, com fármaco em excesso na forma cristalina (BEVERNAGE, et al. 2013; SUN, 2015 a; SUN, 2014).

**Figura 8-** Representação esquemática dos comportamentos de dissoluções das dispersões sólidas poliméricas amorfas. A) Partícula de dispersões sólidas dissolve-se rapidamente gerando solução supersaturada seguida da formação fármaco cristalino ou amorfo dentro da matriz polimérica. B) Representa a liberação gradual de fármaco e polímero enquanto o fármaco permanece amorfo nas partículas não dissolvidas. C) O fármaco e o polímero são liberados gradualmente, porém o fármaco pode ser submetido à cristalização na superfície das partículas não dissolvidas.



Fonte: BAGHEL, 2016

Códigos oficiais Farmacêuticos dispõem de orientações para testes de dissolução que estão atualmente em vigor, algumas recomendações com objetivo principal de avaliarem e controlarem a qualidade do produto lote a lote, a certeza da qualidade depois de algumas mudanças seja na formulação ou nos processos de fabricação assim como a avaliação de novas formulações (SUN, 2015 a). As mesmas em seus compêndios dispõem de diretrizes bem definidas como o aparelho, meio de dissolução, hidrodinâmica de agitação, volume de dissolução médio de pelo menos três vezes o requerido, para formar solução saturada da substância do fármaco, entre outros aspectos para a metodologia de dissolução, porém contém a afirmação de que as “condições de imersão são desejáveis mais não obrigatórios”, permitindo a flexibilidade na escolha das condições de dissolução (BEVERNAGE, 2013; SUN, 2014).

Os polímeros metacrilatos utilizados no estudo, são muito eficazes em termos de aumento da dissolução e absorção de fármacos. Segundo estudo realizado por Nishino et al. (2012) com dispersões utilizando o Eudragit® S 100 e probucol como fármaco a solubilidade

e consequente absorção do fármaco foi aumentada em bastantes vezes quando associado ao sistema, melhorando assim a biodisponibilidade desse fármaco.

O influxo da água para dentro dessas matrizes poliméricas a partir da superfície da mistura faz com que haja a difusão do fármaco do sistema. Para fármacos fracamente solúveis em sua forma amorfa estabilizada nas dispersões, quando liberadas poderá gerar solução sobressaturada, isto é, uma concentração maior que a concentração de saturação de equilíbrio quando a mesma está na forma cristalina, aumento da solubilidade (SUN, 2015 a; SUN, 2014).

A taxa de geração de supersaturação, de acordo com a primeira lei de Fick, aumenta as concentrações intraluminais que podem intensificar o fluxo do fármaco através do epitélio gastrointestinal, aumentando assim a absorção, só que por outro lado a criação de supersaturação gera um risco maior de ocorrer precipitação do fármaco em uma forma energeticamente mais favorável, porém menos solúvel, reduzindo assim a biodisponibilidade para absorção (SPEYBROECK, et al. 2010 a e b). Supersaturação é um estado termodinamicamente metaestável que constitui a força motriz para a precipitação, pois o benefício clínico das dispersões no aumento da biodisponibilidade dependerá fortemente da estabilidade do estado supersaturado quando induzido, verificando também a cinética de precipitação. Portanto o conhecimento adequado do estado de supersaturação, precipitação e possível inibição da precipitação são fundamentais para o desenvolvimento eficaz de sistemas de dispersões sólidas amorfas (BEVERNAGE, et al. 2013; SUN, 2013; SPEYBROECK, et al. 2010 a).

Desse modo, seguindo o advento de tempo-real em métodos analíticos para ensaios de dissolução, é possível quantificar as concentrações do fármaco em estado supersaturado permitindo assim a geração de métodos de dissolução nas condições não-sink. Nesse método concentrações do fármaco pode acumular-se supersaturando durante a dissolução, como geralmente ocorre em volumes finitos no trato gastrointestinal que podem desencadear os eventos associados à nucleação e cristalização, avaliando o desempenho real das formulações e tratando a tendência de precipitação do fármaco. A avaliação é feita através da indução da sobressaturação no meio de interesse, avaliando as concentrações do fármaco em função do tempo, nesse meio, sob o mesmo modo que é realizado para os ensaios de dissolução feitos na condição sink (BEVERNAGE, et al. 2013; SUN, 2015 a e b; SOUSA, et al. 2016; JAKUBIAK, et al. 2015; SUN, 2013).

Sob os mesmos aspectos que são realizados as liberações da forma clássica (condições sink), várias escolhas também tem que ser feitas para ser realizado o método sob a

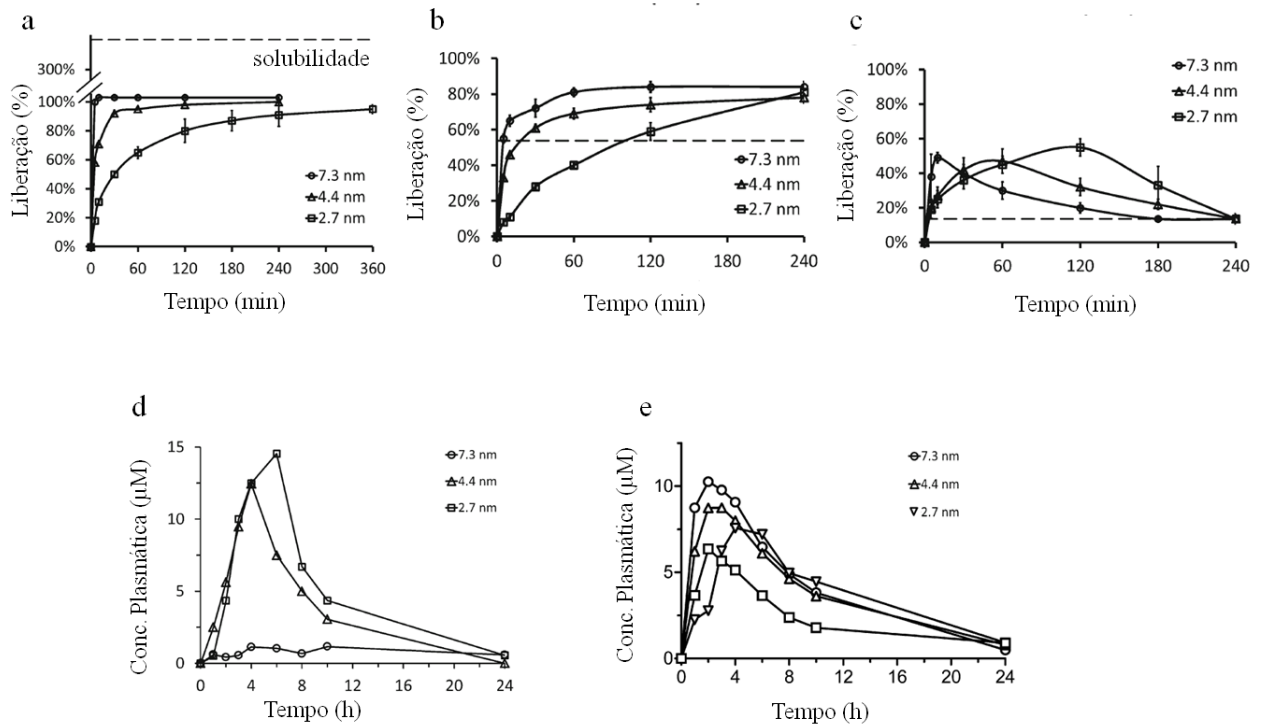
condição não sink, incluindo, como já citado, o modo como irá ser induzida a sobresaturação, o meio do teste, a hidrodinâmica, pois podem afetar significativamente o resultado dos ensaios. Geralmente, esses métodos têm sido avaliados por adaptações nos compartimentos de teste utilizando os compêndios oficiais. Como nestes, geralmente são utilizados com grandes volumes eles só são adequados para testes de liberação em controle de qualidade e não estão relacionadas à retratação do que pode acontecer *in vivo*, o que exige aplicação na condição não-sink biorrelevante no meio de dissolução (SUN, 2015 a; SUN, 2014).

Para ter base do que significam as condições não sink realizadas *in vitro* e compara-las nas condições *in vivo* Speybroeck et al. (2010 a) investigou a dissolução *in vitro* e absorção oral em ratos *in vivo* a partir de formulações amorfas de sílica mesoporosa com tamanho de poro diferente junto ao fármaco fenofibrato. Os perfis de dissolução são exibidos na figura 9. Como pode ser observado, na condição sink o perfil de dissolução do fenofibrato mostra uma taxa maior de liberação para o material com maior poro (figura 9 a), quando as mesmas formulações são avaliadas sob diferentes condições não sink (figura 9 b e c) é possível observar que há um início precoce da cristalização do fármaco e uma rápida fase de supersaturação nos perfis de solubilidade como mostrado na figura. Porém quando as mesmas são avaliadas *in vivo* (figura 9 d) a extensão da biodisponibilidade em jejum parece estar inversamente relacionada com a taxa de liberação do fármaco inicial, enquanto diretamente relacionada com a área- sob a- curva (ASC) da concentração *in vitro* do perfil da solubilidade cinética (figura 9 c). Porém, os perfis farmacocinéticos mostram exposição sistêmica mais semelhante para todas as formulações sob condições no estado alimentado (figura 9 e). Esses valores no estado alimentado e em jejum os autores atribuíram a solubilização de componentes do alimento, assim como a diferença de solubilidade do fármaco estudado nos fluidos simulados jejum e alimentado (BEVERNAGE, 2013; SUN, 2015 a; SPEYBROECK, et al., 2010 a).

Por razões práticas, a maior parte dos ensaios *in vitro* sob condições não-sink são atualmente realizadas a temperatura de 37°C, com taxa hidrodinâmica bem definido, pois dependendo da aplicação irá influenciar no aumento da taxa de nucleação, segundo Bevernage et al. (2013). Diante de todos os parâmetros bem definidos, algumas outras interpretações para esse método são válidas em termos de liberação de fármaco. Segundo Sun et al. (2015 b) uma quantidade total de fármaco liberado não pode ser determinada com precisão uma vez que a fração de fármaco dissolvido em solução nessas condições não chega a 100% devido ao potencial de supersaturação, por isso a curva de liberação é dada em concentração.



**Figura 9-** Comportamento *in vitro* e *in vivo* a partir de sistema amorfo de sílica mesoporosa com diferentes tamanhos de poros contendo fenofibrato ordenada com tamanhos de poros diferentes (2,7 nm, 4,4 nm, 7,3 nm) sob condições (a) sink (b e c) não- Sink sob diferentes SI calculados por Sun, et al. (2015 a) de acordo com equação 1 deste trabalho (d) desempenho *in vivo* após administração oral, sob condições de jejum e (e) sob condições no estado alimentado *in vivo*.



Fonte: SPEYBROCK et al. (2010 a), adaptado por Bevernage et al. (2013) e Sun et al. (2015 a)

## MATERIAIS E MÉTODOS

---

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Materiais

Foi utilizado o fármaco Citrato de Tamoxifeno doado pela Galena distribuidora, lote: 458145, com teor de 99%. Os polímeros Eudragit® L 100, lote: B140703008 e Eudragit® RL 100, lote: E111006200 foram doados pela empresa Evonik Degussa Brasil Ltda. Solventes: Metanol grau HPLC lote: M12C01, ácido clorídrico lote: 00770, Tween 80. Membrana filtrante de porosidade 0,45 µm Millipore®. As substâncias hidróxido de sódio (NaOH) lote: DCBB5528, fosfato de potássio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), lote: 69336, cloridrato de potássio (KCl), lote: 73887, da marca Vetec®.

### 4.2 Obtenções das Dispersões Sólidas (DS)

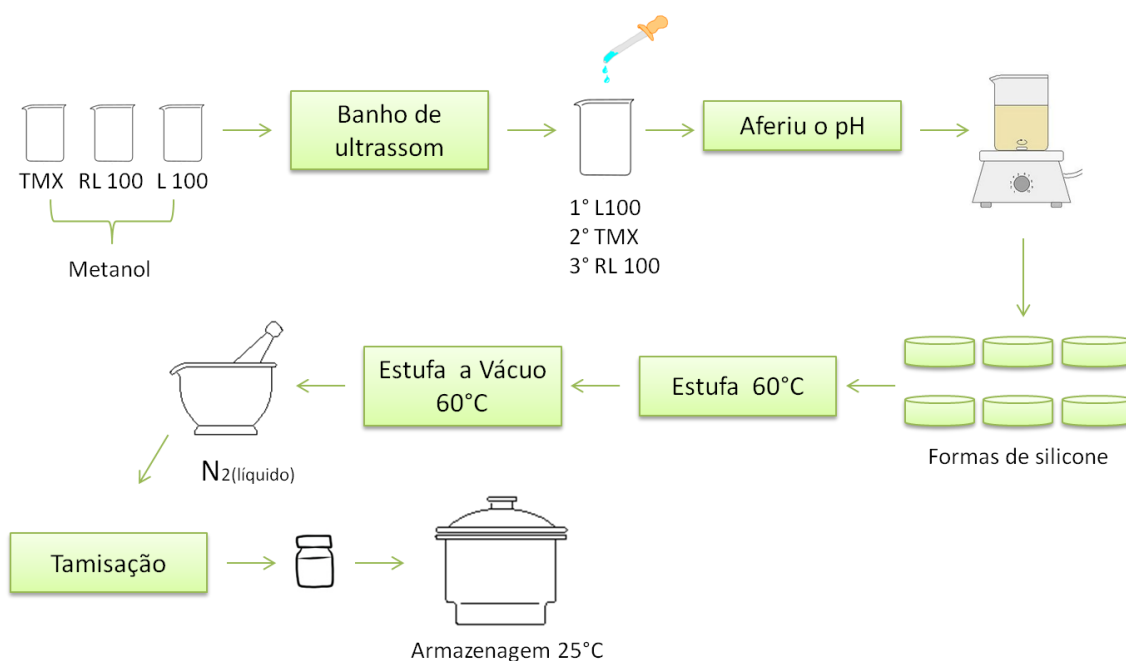
As dispersões sólidas foram obtidas pelo método de evaporação do solvente, que foram utilizados na literatura por Gouveia (2011) e Mohammadi et al. (2014), e realizados nesse estudo com algumas adaptações, como esquematizado na figura 10. Os polímeros Eudragit® RL 100 e Eudragit® L 100 na proporção de 1:1 foi acrescido das proporções de 10% (p/p), 20% (p/p), 30% (p/p), 40% (p/p), 50% (p/p) e 60% (p/p) de citrato de tamoxifeno, como exposto na Tabela 1.

Quantidades de fármaco e polímeros foram pesadas na balança analítica Sartorius® CP225D e em seguida solubilizados em metanol separadamente, colocados no banho ultrassom para total solubilização dos componentes. Em seguida foram misturados, seguindo a ordem Eudragit® L100, Citrato de Tamoxifeno e Eudragit® RL100. Após, o pH da solução final foi mensurado e foram colocados em agitador magnético por 30 min, para homogeneização e formação de solução mais límpida. Ato contínuo, as soluções foram dispostas em formas de silicone e expostas na estufa convencional, sob pressão atmosférica, a 60°C ± 2°C no máximo 2 horas, tempo necessário para evaporação do solvente. As amostras foram retiradas e colocadas em estufa a vácuo a 60°C ± 5°C, sob pressão reduzida para que houvesse a completa e mais rápida evaporação do solvente. Em seguida, foram colocadas num gral e pulverizadas sob atmosfera de nitrogênio líquido para evitar a cristalização do fármaco induzida pelo calor causado pelo processo de fricção. As dispersões foram tamisadas em malha 150 µm, para maior uniformidade das partículas, em seguida o pó foi acondicionado em frascos e armazenadas em dessecador. Para preparação da DS binária sem fármaco, foi utilizado o mesmo procedimento acima mencionado.

**Tabela 1-** Proporções de componentes utilizados pra obtenção de 1g de dispersão sólida em diversas proporções

| TMX % | TMX (mg) | Eudragit® RL 100 (mg) | Eudragit® L 100 | Solvente      |
|-------|----------|-----------------------|-----------------|---------------|
| 10    | 100      | 450                   | 450             | 40 mL Metanol |
| 20    | 200      | 400                   | 400             | 40 mL Metanol |
| 30    | 300      | 350                   | 350             | 40 mL Metanol |
| 40    | 400      | 300                   | 300             | 40 mL Metanol |
| 50    | 500      | 250                   | 250             | 40 mL Metanol |
| 60    | 600      | 200                   | 200             | 40 mL Metanol |
| _*    | _*       | 500                   | 500             | 40 mL Metanol |

Fonte: autoria própria

**Figura 10-** Representação esquemática de obtenção das dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente

Fonte: autoria própria.

#### 4.3 Obtenções das misturas Físicas

Foram obtidas através do método de diluição geométrica utilizando gral e pistilo. Em um gral, o Eudragit® RL 100 estando sob forma de grânulo foi triturado até formação de pó. Sob as mesmas proporções de componentes, os pós foram homogeneizados.

#### 4.4 Determinações do Teor de fármaco nas Dispersões Sólidas

A quantificação de teor do tamoxifeno foi realizada pelo mesmo procedimento realizado por Kumar et al. (2011) para o aceclofenaco, através da solubilização total da matriz polimérica, pelo método direto por espectrofotometria UV/Vis, utilizando o metanol como solvente. Através da curva de calibração do fármaco em metanol, foi calculado o teor do tamoxifeno nas dispersões, utilizando comprimento de onda de 274 nm.

#### 4.5 Seleções das Dispersões Sólidas

Para fins comparativos com as DS's obtidas, no estudo de caracterizações, foi selecionada a Mistura Física 30% (MF 30%), pois representa a porcentagem intermediária das DS, referente à proporção de fármaco. A DS binária não foi realizada o DRX, pois segundo a literatura, os polímeros estudados possuem estado amorfo. Após a caracterização por Difração de Raios-X (DRX) e verificado os resultados, foram selecionados três sistemas obtidos nas proporções crescentes de fármaco, para a continuidade do estudo, nas quais foram as dispersões Sólidas 10% (DS 10%), 20% (DS 20%) e 30% (DS 30%) e mistura física MF 30%. A seleção foi feita a fim de otimizar o número de experimentos.

#### 4.6 Caracterizações do Estado Físico das dispersões Sólidas

O estado físico do fármaco nas matrizes poliméricas foi estudado por técnicas espectroscópicas clássicas como Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Difração de Raios-X (DRX), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

##### 4.6.1 Difração de Raios-X (DRX)

Os difratogramas foram obtidos através do difratômetro Miniflex II® (Rigaku®), equipado com ânodo de cobre. As amostras foram preparadas sob um suporte de vidro com uma fina camada de material de pó e foram analisadas no intervalo de ângulo de 3-70° a uma velocidade de digitalização de 2°min<sup>-1</sup>. Os dados foram tratados no programa OriginPro 8.0.

##### 4.6.2 Análise Térmica

Os termogramas do fármaco TMX isolado, MF 30%, da DS binária e das dispersões sólidas DS 10%, DS 20%, DS 30% foram realizados utilizando o equipamento modelo STA 6000 (Perkin Elmer®), que é constituído por um forno com atmosfera controlada, no qual se

encontra acoplado a um sensor de alta precisão, através da qual é possível a medição simultânea da temperatura, massa e a taxa de fluxo de calor. Amostra foi colocada em um cadinho no qual foi posto em uma balança vertical combinada a um forno termopar em platina de alta precisão, sob atmosfera de nitrogênio, razão de aquecimento de  $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ , na faixa de temperatura de  $35^{\circ}\text{C}$  a  $750^{\circ}\text{C}$ . Os dados foram tratados pelo programa OriginPRo 8.0, tendo os dados de TG e DSC separados.

#### 4.6.3 Espectroscopia de Absorção na região do Infravermelho (FTIR)

Os espectros de infravermelho médio foram adquiridos utilizando o equipamento PerkinElmer® modelo Spectrum 400 a partir de um acessório de refletância total atenuada Universal (UATR-FTIR) com cristal na sua base superior de diamante e elemento focalizador de seleneto de zinco. Foi utilizado o intervalo entre  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ , com resolução de  $4\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.6.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia das partículas das dispersões sólidas e da sua respectiva mistura física foi analisada utilizando um microscópio eletrônico de varredura Shimadzu® Modelo SS-550. A amostra foi montada em fita dupla face de carbono metalizada com ouro por 15 min. A análise foi realizada sob voltagem de aceleração de  $200\text{kV}$ , sob baixo vácuo ( $0,5\text{ torr}$ ), com emissor FEG e elétrons secundários para formação da imagem.

#### 4.7 Determinações da Concentração de Saturação e Solubilidade do Fármaco

Foi realizado segundo Sun et al. (2015 b). Em um béquer, com volume de  $10\text{ ml}$  de solução tampão de ácido clorídrico pH 1,2, pH 7,4 e pH 7,4 acrescidos de Tween 80 ( $0,4\%$  p/v) foi colocado uma quantidade saturada do fármaco citrato de tamoxifeno e postas para agitar durante 24 horas, foram realizadas em triplicatas. Após esse tempo, foram deixadas em repouso por 48 horas. Por ato contínuo, as amostras foram centrifugadas e o sobrenadante foi quantificado através do espectrofotômetro UV-vis, nos comprimentos de onda de  $274\text{ nm}$  para pH 1,2 e pH 7,4. Já para pH 7,4 + Tween 80 ( $0,4\%$  p/v), esse último deslocou o comprimento de onda do fármaco para valor maior, de  $307\text{ nm}$ , no qual as amostras foram analisadas.

#### 4.8 Dissolução sob condições não- sink

De acordo com a concentração de saturação obtida como descrito no item 4.5, os perfis de dissolução para as dispersões sólidas foram investigados. Foram realizados de

acordo com Sarode et al. (2014), com adaptações, utilizando equipamento dissolutor Vankel 7010 sob condições de imersão meios simulados ácido clorídrico pH 1,2 e tampão fosfato pH 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v), com temperatura controlada em 37°C ( $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ), utilizando aparato de dissolução USP II com velocidade de rotação de 100 rpm. A intervalos de tempos predeterminados sendo estes 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180, 240 minutos para pH 1,2 e 10, 20, 30, 40, 60, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos para pH 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v) em um volume de 200 mL. Em cada coleta foram retiradas de 2,0 mL a 2,5 mL do meio, respectivamente, sem reposição, respeitando o limite de até 10% de retirada do meio, segundo Sun, et al. (2015 b). As amostras coletadas foram filtradas em filtro Millipore® 0,45µm, para remoção das partículas, analisadas no espectrofotômetro UV-vis, com comprimentos de onda de 274 nm para pH 1,2 e 307 nm para pH 7,4+ Tween 80 (0,4% p/v). Quando necessário, as amostras foram diluídas com o meio utilizado e os cálculos realizados de acordo com as respectivas diluições. Os estudos foram realizados em triplicata e os valores médios com desvios padrões calculados para obtenção dos perfis de dissolução. A relação da quantidade de fármaco a ser utilizada para os testes de dissolução foi definida de acordo com a concentração de saturação no meio simulado estudado e depois realizado o cálculo para o ajuste do quanto seria utilizado de dispersões sólidas. Desse modo, para realização dos testes nessas condições foi calculado a dose através da equação 1, do Sink Index (SI) utilizado por Sun et al. (2014) e Sun et al. (2015 a e b) no qual é um índice adimensional utilizado para caracterizar o grau de desvio da condição sink:

$$SI = \frac{Cs}{\text{Dose} / V} \quad (1)$$

Onde Cs é a solubilidade do fármaco cristalino no meio, V é o volume do meio de dissolução, Dose é a quantidade total de fármaco na amostra teste.

#### 4.9 Análise estatística e Representações gráficas

Os resultados foram expressos com médias  $\pm$  desvio padrão em pelo menos três medições consecutivas. Os programas utilizados para tais cálculos foram o Excel e o OriginPro 8.0. Para desenho das estruturas foi utilizado o Software MarvinSketch® versão 15.3.23 ChemAxon Ltd.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

---



## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Análises do Estado Sólido das dispersões

Para as DS obtidas às investigações têm sugerido que para ter-se um bom material é necessário que o sistema apresente algumas características tais como, baixa tendência a recristalizar que estão ligados a parâmetros de temperatura de fusão e de transição vítrea, densidade da forma cristalina, tamanho e peso molecular, mobilidade molecular, flexibilidade, nível de esqueleto de carbono ramificado, número de ligações de hidrogênio (HE, 2015; SUN, et al., 2016). É com base nessas características que foi conduzido o estudo.

#### 5.1.1 Análise de Difração de Raios-X

O TMX isolado apresentou vários picos de difração em  $2\theta$ , como observado na figura 11, os mais intensos e distintos estão nos valores de  $5,6^\circ$ ,  $12,83^\circ$ ,  $13,95^\circ$ ,  $15,07^\circ$ ,  $17,28^\circ$  e  $20,95^\circ$  em  $2\theta$ , além de diversos outros picos menores, caracterizando sua estrutura cristalina, estes dados estão de acordo com os relatados na literatura por Shete et al. (2013), Kojima et al. (2007) e Hiremath et al. (2011).

Segundo a literatura, os polímeros Eudragit® RL 100 e Eudragit® L 100, possuem difratogramas com ausência de picos definidos, possuindo caráter amorfo (ACEVES, 2000; ADIBKIA, 2011).

Para o padrão de difração da MF 30%, foram exibidos os mesmos picos característicos do fármaco, além de picos menores, indicando presença cristalina do mesmo nesse sistema. Porém menores intensidades dos picos são observadas devido à concentração do IFA nesse sistema.

Já para as dispersões sólidas de polímeros com porcentagens de 10% (p/p), 20% (p/p), 30% (p/p), 40% (p/p), 50% (p/p) e 60% (p/p) de fármaco são exibidos padrões com o desaparecimento dos picos cristalinos individuais nos valores de  $5,6^\circ$ ,  $12,83^\circ$ ,  $13,95^\circ$ ,  $15,07^\circ$ ,  $17,28^\circ$  e  $20,95^\circ$  em  $2\theta$  do fármaco, como observado na figura 11, que podem ser tomados como confirmação da conversão do sistema da forma cristalina para forma amorfa, sugerindo que os polímeros tenham desordenado a estrutura espacial do fármaco, e que o mesmo possa estar disperso molecularmente nas matrizes poliméricas. Além de que a junção dos polímeros utilizados possuiu mecanismos para amorfização do fármaco mesmo este estando numa concentração maior 60% (p/p) do que a concentração do sistema polimérico, conforme tabela

1, o que propõe a capacidade de estabilização que esses polímeros possuem para restringir a mobilidade molecular.

Esses resultados apontam para o método eficaz de preparação por evaporação do solvente, que segundo Baghel et al. (2016) permite a mistura a nível molecular, o que é preferido quando se pode aumentar a solubilidade e estabilidade de uma formulação. Pois a forma cristalina de um fármaco oferece a vantagem de alta pureza e estabilidade física, porém possui uma barreira de energia que é uma limitação importante na dissolução, além de alterar o desempenho de uma formulação, já o estado amorfo, apresenta uma estrutura desordenada, em comparação com a forma cristalina, possui maior energia livre resultando em uma maior solubilidade, porém é menos estável (BAGHEL, 2016; SUN, et al., 2016).

O comportamento observado acima para tendência a amorfizar uma grande porcentagem de fármaco pode indicar-nos um sistema mais estável de dispersão sólida, o que são resultados promissores nesse quesito.

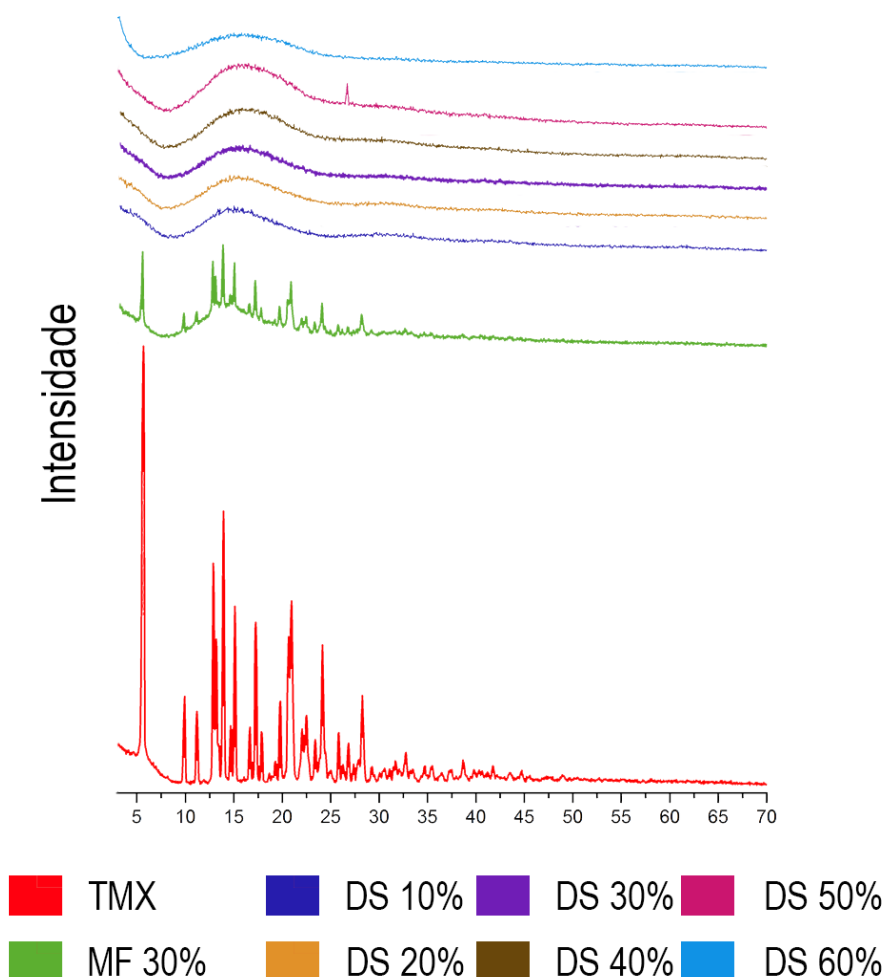
Janssens et al. (2010) realizou estudos de miscibilidade do fármaco itraconazol com o polímero Eudragit E 100, estipulando também a influência do método de evaporação do solvente nessas formulações, revelando amostras de dispersões sólidas, com 60% de amorfização do fármaco. Higashi et al. (2015) estudou os efeitos de miscibilidade do polímero Eudragit® S100 com os fármacos fenitoína e glibenclamida através do método de evaporação do solvente e verificaram padrões de DRX para os dois fármacos de até 75% de porcentagem de fármaco, no estado amorfo.

Os dois autores atribuem este fato a capacidade que esses polímeros possuem de abrandar os movimentos moleculares do estado sólido, devido a uma estrutura complexa com inúmeras intercadeias, restringindo sua capacidade à recristalização, além da miscibilidade que pode ocorrer entre os componentes presentes na solução.

Provando que o sistema polimérico estudado possui capacidade suficiente para tais características o que é essencial no processo de estabilidade de dispersões sólidas. Uma vez que as dispersões sofrem de instabilidade física e química e o fármaco pode estar nessas dispersões num estado metaestável (concentração onde nenhuma nucleação acontece) (SINGH, 2015; BAGHEL, 2016).

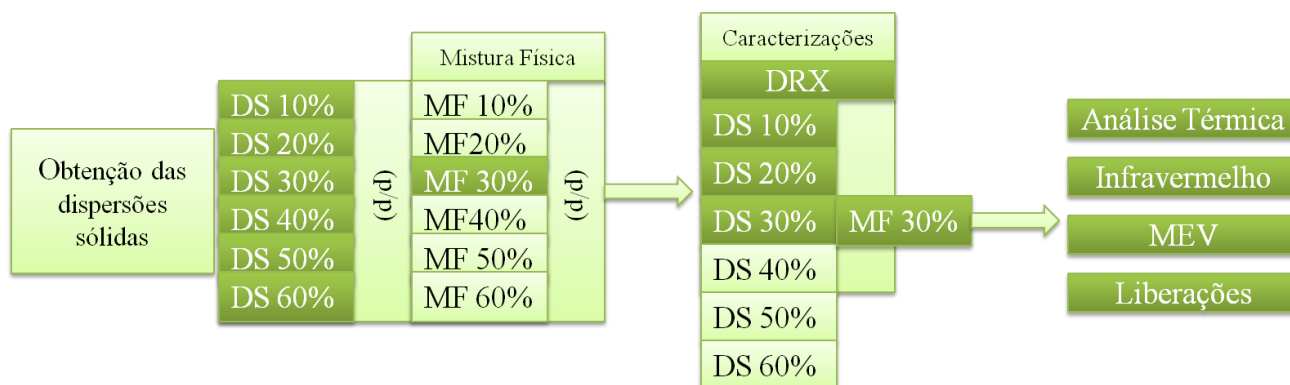
Devem-se notar também nos padrões de DRX que os halos nas diferentes proporções apresentam padrões semelhantes, todos congruentes com os picos mais característicos na forma cristalina do fármaco. Desse modo confirma-se que esses grupamentos característicos depois do processo de obtenção das dispersões sólidas, possuíam estrutura desorganizada, caracterizando-a no estado amorfo.

**Figura 11-** Espectros de Difração de Raios-X (DRX) do fármaco isolado (TMX), da mistura física MF30%, e das dispersões sólidas nas proporções DS10%, DS20%, DS30%, DS40%, DS50%, DS60%



Seguindo o fluxograma da figura 12 e com base nos resultados de DRX foram selecionados para continuidade do estudo as DS 10%, DS 20%, DS 30% e MF 30%. Essas seleções foram realizadas com a premissa de que com o aumento das concentrações de fármacos, estes tendem a estar no interior das matrizes poliméricas de forma termodinamicamente mais estável e homogênea, já com o aumento da concentração, o sistema supersatura, tendendo a uma cristalização mais rápida diminuindo assim a estabilidade, segundo Singh et al. (2015). Dessa forma os estudos adiante se fundamentam nessas ideias.

**Figura 12-** Fluxograma da obtenção das dispersões sólidas e seleção das amostras para otimização experimental.



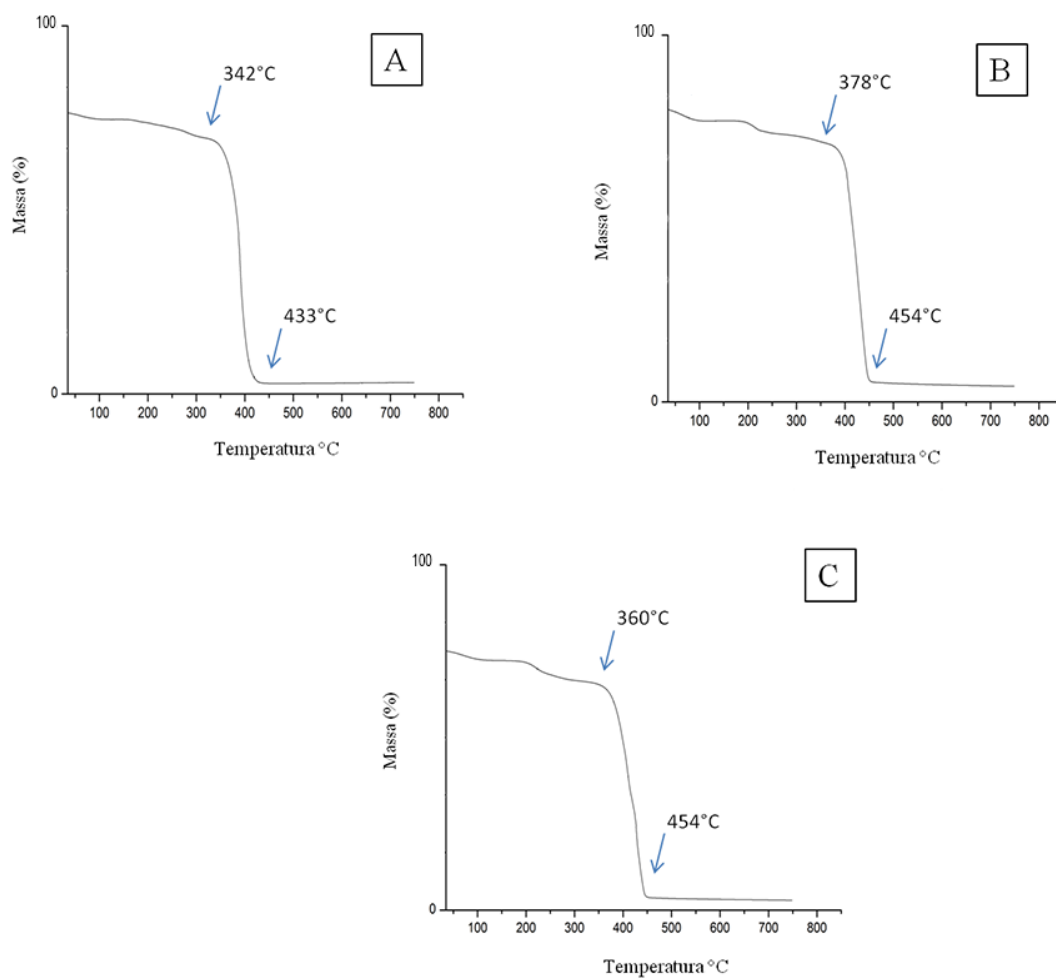
Fonte: autoria própria

### 5.1.2 Análise Térmica

Tanto a temperatura do evento de decomposição do fármaco e do polímero quanto à temperatura de transição vítrea dos polímeros isolados e na DS binária, trazem informações relevantes para explicar a condição em que se encontra o sistema de dispersão sólida (BAGHEL, 2016; SUN, et al. 2015 b).

Para as curvas TG as etapas de decomposição do Eudragit® RL 100 (Figura 13 A) acontece com *Tonset* de 342°C e *Tendset* de 433°C, para Eudragit® L 100 (Figura 13 B) essa etapa acontece com *Tonset* de 378°C e *Tendset* de 454°C, já para DS binária apresenta um *Tonset* de 360° e *Tendset* de 454° C (Figura 13 C) (Tabela 2). Desse modo é possível constatar que com a associação dos polímeros o evento de decomposição que acontece no Eudragit® RL 100 isolado numa temperatura de *Tonset* 342°C e *Tendset* de 433°C passam a acontecer na DS Binária em uma temperatura maior com *Tonset* de 360°C e *Tendset* de 454°C que coincide com a temperatura de decomposição do Eudragit® L 100. Portanto, a associação dos dois polímeros pode aumentar a estabilidade e consequente resistência do sistema de DS.

**Figura 13-**Curvas TG para (A) Eudragit® RL 100 (B) Eudragit® L 100 (C) DS Binária



**Tabela 2- Temperaturas de decomposição dos polímeros isolados e DS binária**

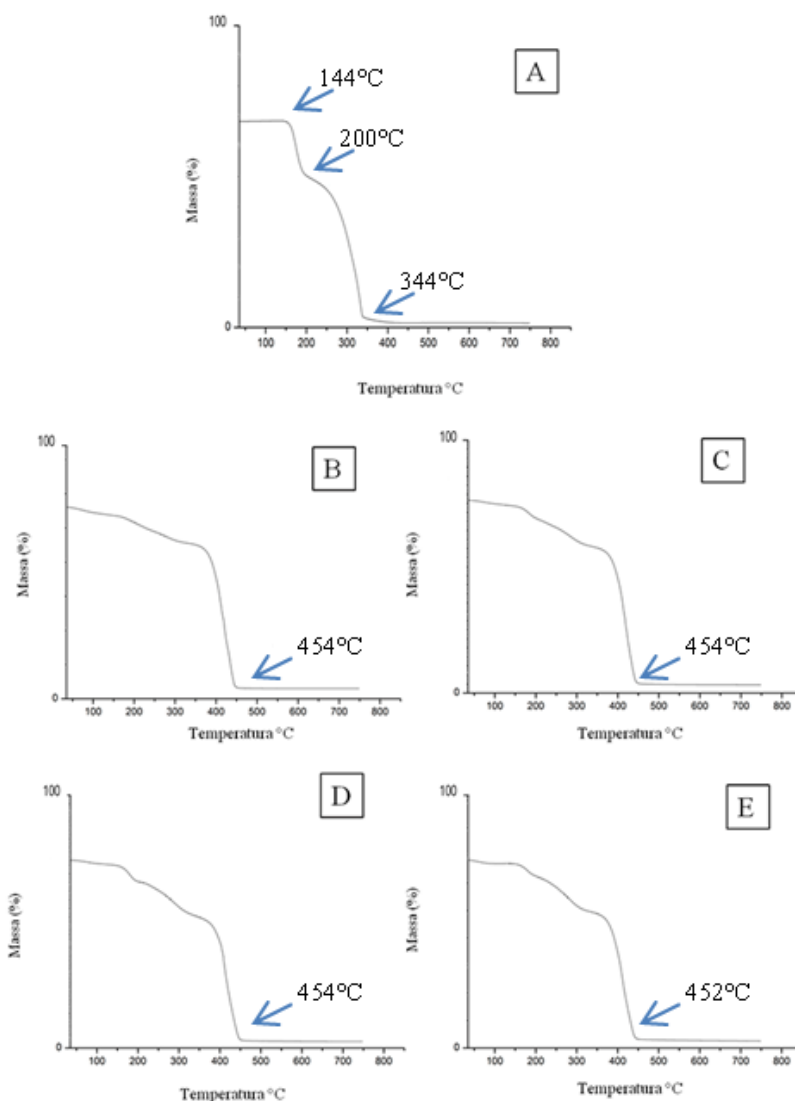
|                      | Temperatura de Decomposição |         |
|----------------------|-----------------------------|---------|
|                      | Tonset                      | Tendset |
| Eudragit® RL 100     | 342°C                       | 433°C   |
| Eudragit® L 100      | 378°C                       | 454°C   |
| Eudragit® DS binária | 360°C                       | 454°C   |

As curvas TG do TMX isolado exibidas na figura 14 A, apresentou um *Tonset* 144°C e *Tendset* 191°C referente à primeira etapa de decomposição que coincide com a etapa de fusão do fármaco nessas temperaturas de acordo com Kojima et al. (2007) e um segundo evento com *Tonset* de 200°C e *Tendset* 344°C referente à segunda etapa de decomposição do mesmo, dados de acordo literatura estudados por Shaker et al. (2014), indicando sua estrutura cristalina.

Quando observado as curvas TG do fármaco isolado comparado-a com os sistemas dispersos DS 10% (figura 14 B), DS 20% (figura 14C) e DS 30% (figura 14 D) e com a mistura física MF 30% (figura 14 E) não é possível diferenciar esses sistemas, visto que as etapas de decomposição observadas das dispersões sólidas e da mistura física são semelhantes, levando-se adiante tal afirmativa de que para as DS 10%, DS 20% e DS 30% obtidas, mesmo no estado amorfo, verificadas no DRX, possuem semelhança, de perda de massa, com as amostras que possuem caráter cristalino, no caso MF 30%, atribuindo ao polímero à proteção de estabilidade térmica atrasando a decomposição, mesmo apenas quando os compostos são misturados fisicamente.

Pode-se atribuir que o evento de decomposição do fármaco nos sistemas dispersos foi alterado e retardado para valores prováveis de decomposição dos polímeros, sendo considerado que o fármaco disperso na matriz de forma amorfa esta protegido pela malha polimérica, possuindo pouca mobilidade molecular, aumentando sua estabilidade térmica (BAGHEL, 2016).

**Figura 14**-Curvas TG (A) tamoxifeno isolado (B) DS10% (C) DS 20% (D) DS 30% (E) MF30%



As curvas DSC são exibidas na Figura 15. O TMX isolado apresentou uma faixa aguda de fusão com *Tonset* de 139°C e *Tendset* de 155°C, seguido da primeira etapa de decomposição com *Tonset* de 162°C e *Tendset* 217° C confirmando assim neste o que foi observado na curva TG na decomposição (Tabela 3) e no DRX, a natureza cristalina do fármaco.

Para a MF 30% o pico endotérmico referente à fusão do fármaco é observado na faixa de *Tonset* de 129°C e *Tendset* de 148°C, verificando logo em seguida conforme observado para o fármaco isolado, o evento de decomposição do TMX na faixa *Tonset* 161°C e *Tendset* de 195°C, indicando assim a presença do fármaco na forma cristalina na MF 30%. Dados corroboram com o que foi discutido no DRX.

Nas DS 10%, DS 20%, DS 30%, houve ausência dessa faixa endotérmica de fusão e decomposição, discutidas acima para MF 30% e TMX, certificando a observação que foi analisada no DRX para esses sistemas dispersos, no qual o fármaco se encontra na forma amorfa. Desse modo é provável que a decomposição do TMX, ocorra nesses sistemas, na mesma faixa de temperatura da decomposição dos polímeros, que segundo Shivakumar et al. (2008) o fármaco estando disperso na malha polimérica forma uma solução sólido-sólido, aumentando assim a estabilidade desse no sistema disperso.

Ainda analisando as curvas DSC da figura 14 é possível observar que os polímeros utilizados na obtenção das dispersões sólidas possuem características amorfas, como verificado nas análises de DRX e dados da literatura Aceves et al. (2000) e Adibkia et al. (2011) e, portanto não possuem ponto de fusão, possuindo o estado de transição vítrea que são característicos desses materiais entre um estado rígido para um estado flexível, sendo considerada uma transição termodinâmica de segunda ordem caracterizada por uma mudança na capacidade de calor (BAGHEL, 2016).

**Tabela 3-** Temperaturas dos inícios e finais dos eventos de fusão e decomposição do fármaco do TMX e MF 30% verificadas no DSC

|        | Fusão         |                | Decomposição  |                |
|--------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|        | <i>Tonset</i> | <i>Tendset</i> | <i>Tonset</i> | <i>Tendset</i> |
| TMX    | 139° C        | 155°C          | 162°C         | 217°C          |
| MF 30% | 129° C        | 148°C          | 161° C        | 195°C          |

Fonte: Autoria Própria

Uma imagem aproximada das curvas DSC dos polímeros isolados Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100 e DS binária foi analisada na Figura 16 para observar a diferenças de transição vítrea. Para o polímero Eudragit® RL 100 uma faixa de transição vítrea acontece por volta de 64°C o que confirma os dados da literatura segundo Parikh et al. (2014). De acordo com o autor para o polímero Eudragit® L 100 a transição vítrea ocorre na faixa de 195°C, o que foi observado para esse estudo, como exibido na figura 16. Já para a análise da transição vítrea na DS Binária, é possível verificar que a faixa de transição vítrea se assemelha a faixa de transição vítrea do polímero Eudragit® L 100, indicando desse modo a miscibilidade existente entre esses polímeros em estudo.

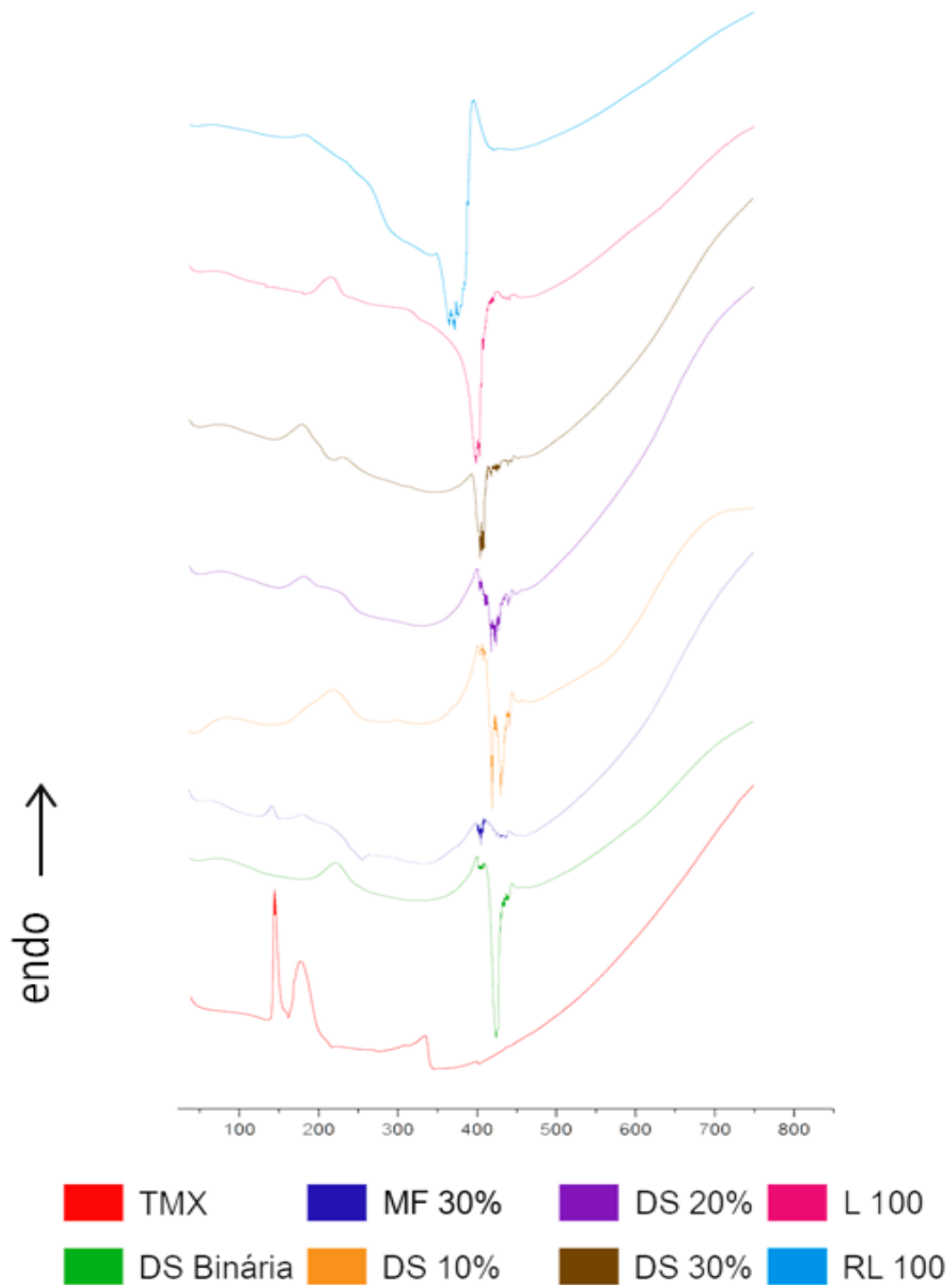
Vários fatores como peso molecular, comprimento da cadeia do polímero (BAGHEL, 2016; PARIKH, et al. 2014) são responsáveis por aumentar os valores de uma Transição



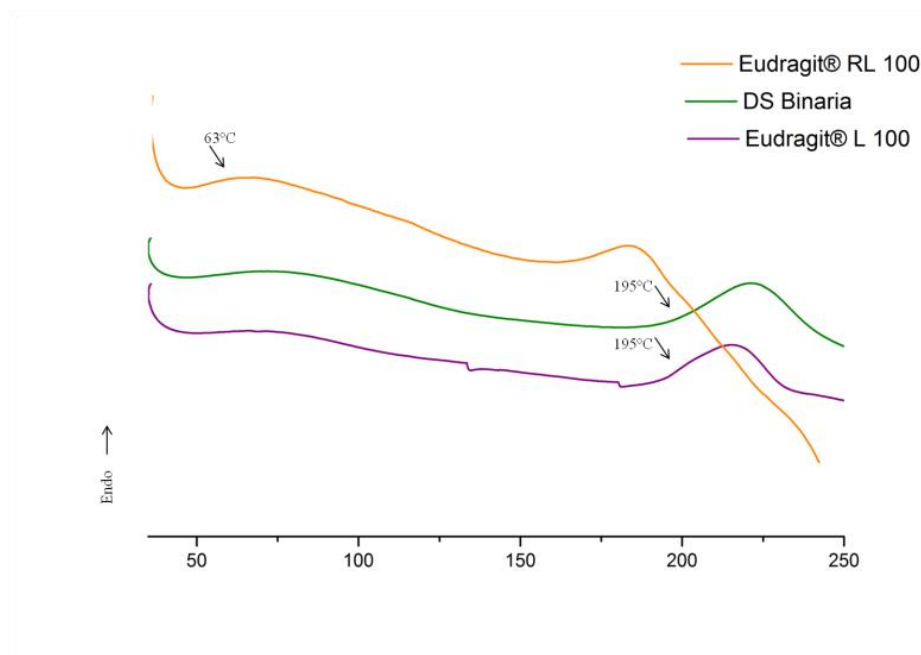
vítrea no sistema. Como Eudragit® L 100 possui comprimento e cadeia maior que o Eudragit® RL 100, o mesmo influi na transição vítrea desse polímero de menor cadeia. Isto foi observado na DS binária, devido à miscibilidade existente entre eles, a temperatura de Tg é semelhante ao polímero de maior cadeia, aumentando assim a estabilidade das dispersões estudadas.

Desse modo, pode-se confirmar a amorfização do sistema das DS 10%, DS 20%, DS30% e dos polímeros, estabilidade térmica do fármaco junto aos polímeros, indicando eficácia das dispersões sólidas nesse quesito.

**Figura 15**-Curvas DSC do fármaco isolado (TMX), dispersão binária (DS binária), mistura física (MF 30%), dispersões solidas (DS 10%, DS 20%, DS 30%), polímeros isolados (Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100).



**Figura 16**-Curvas DSC para análise da transição vítrea do Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100 e DS binária.



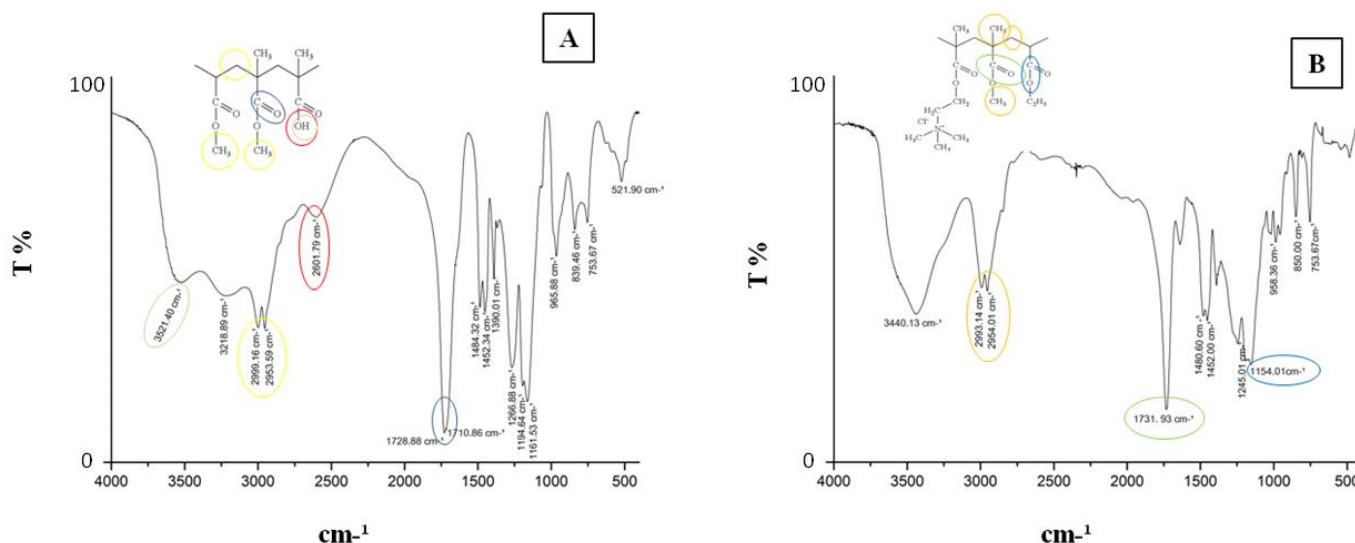
### 5.1.3 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A técnica foi utilizada para analisar as possíveis interações que possam existir entre os dois polímeros estudados Eudragit® L 100 e Eudragit® RL 100 e as interações dos polímeros com o fármaco TMX.

O Eudragit® L100 (Figura 17 A) é caracterizado por bandas na região de  $2601\text{ cm}^{-1}$  atribuído à forma livre do ácido carboxílico, em  $3521,65\text{ cm}^{-1}$  é atribuído ao estiramento de O-H, em  $2999,16\text{ cm}^{-1}$  e  $2953,59\text{ cm}^{-1}$  referentes às ligações  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$  da cadeia polimérica, em  $1728,88\text{ cm}^{-1}$  referente aos grupos carboxila esterificados, em  $1194,64\text{ cm}^{-1}$  atribuído à deformação axial do éster carboxílico, em  $1161,53\text{ cm}^{-1}$  as ligações C-O do ácido carboxílico (EVONIK, 2015; MOUSTAFINE, et al. 2005).

Já o espectro do Eudragit® RL 100 (Figura 17 B) caracteriza-se por apresentar picos entre  $2993,14\text{ cm}^{-1}$  e  $2954,01\text{ cm}^{-1}$  referente à extensão das bandas de estiramento  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}_2$ , respectivamente, por bandas no intervalo de  $1731,93\text{ cm}^{-1}$  do alongamento carbonila do éster ( $\text{C=O}$ ) e o pico em  $1154,63\text{ cm}^{-1}$  devido à vibração do grupamento CO do éster (EVONIK, 2015; KATARA, 2013).

**Figura 17**-Espectro de infravermelho dos polímeros isolados com ilustração representativa dos principais grupamentos presentes nas moléculas (a) Eudragit® L100 (b) Eudragit® RL 100



As regiões características do infravermelho de cada polímero isoladamente quando observadas em contraposição com o infravermelho da DS binária na figura 18 é possível constatar que alguns picos dos grupamentos de ambos os polímeros possuem menores intensidades e/ou alargamento de banda. Na região de 2601 cm<sup>-1</sup> atribuída ao grupamento O-H do ácido carboxílico do Eudragit® L 100, grupamento responsável pela formação de íon em solução, quando observado no espectro da DS binária, ocorre uma redução significativa da intensidade e alargamento da banda, sugerindo possível interação desse grupamento com o polímero Eudragit® RL 100.

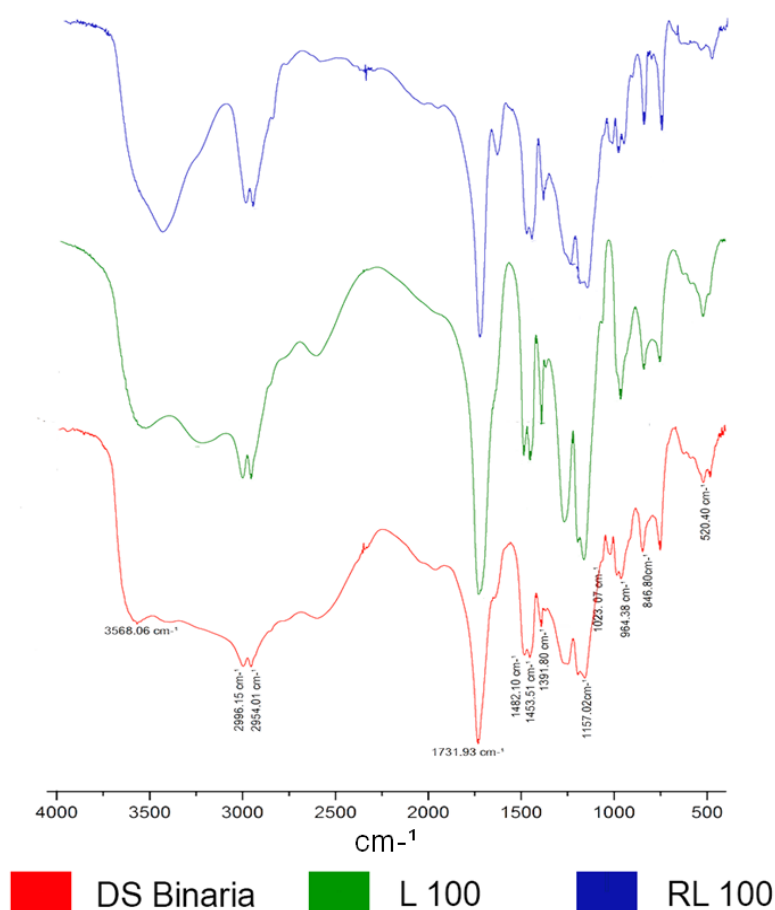
As bandas referentes ao estiramento do C=O do éster carboxílico nas regiões entre 1731. 93 cm<sup>-1</sup> diminui a intensidade no espectro da DS binária, semelhança é observada nos espectros entre 2996 cm<sup>-1</sup> e 2954 cm<sup>-1</sup>. Estes resultados estão de acordo com os encontrados na literatura segundo Moustafine et al. (2005) e Moustafine et al. (2006) onde realizou um estudo das características dos complexos interpolieletrólitos (iPECS) formados com os polímeros Eudragit® E 100 e o Eudragit® L 100, onde as bandas de interação que o Eudragit® E 100 interage com o Eudragit® L 100 esta na mesma região que ocorreu alargamento de banda do presente estudo, na faixa de 2601cm<sup>-1</sup>.

Segundo Lefnaoui et al. (2015), a solubilização dos polímeros no momento da obtenção, desenvolvem interações mais fortes entre polímero-polímero e dessa maneira modifica as propriedades mecânicas, como também a permeabilidade. Sugere-se que tenha ocorrido a formação de iPECS dos ânios poliméricos do polímero Eudragit® L100 (Figura 6)

com os grupamentos de amônios quaternários (GAQ) (Figura 7) presentes no Eudragit® RL 100. Como ocorreu no estudo realizado por Wulff et al. (2015) para produção de blends com as misturas de Eudragit® RL PO e Eudragit® L100-55, pode-se perceber diferentes perfis de liberação de acordo com a proporção utilizada de polímero.

É válido considerar que as bandas do espectro da DS binária se assemelham aos espectros do polímero Eudragit® RL 100, sugerindo que na dispersão a maioria dos grupamentos desse polímero esteja mais exposta que os grupamentos do Eudragit® L 100, ou seja, o polímero Eudragit® RL100 encontra-se externamente no sistema do que o polímero Eudragit® L 100, que se encontra mais internamente.

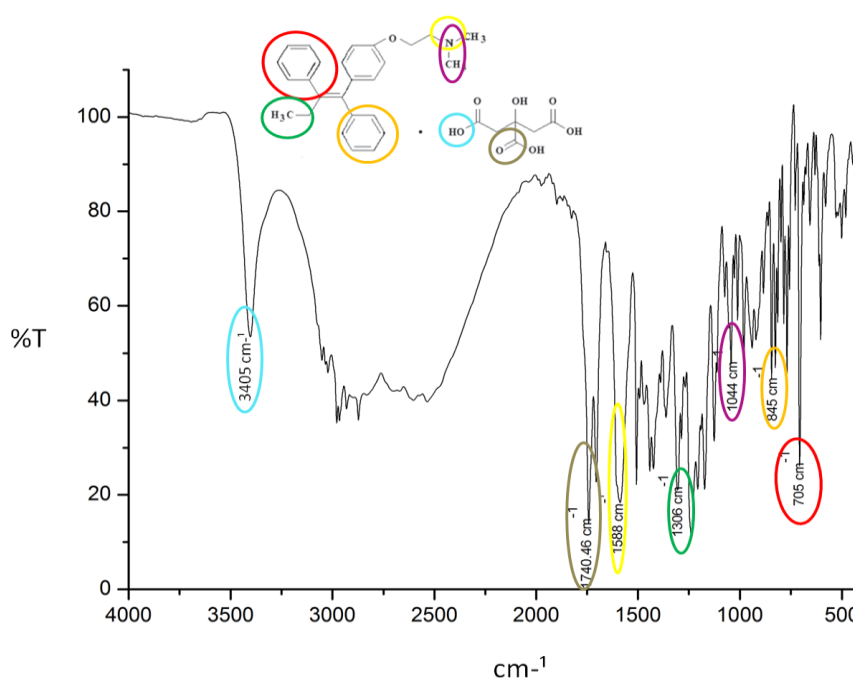
**Figura 18**-Espectros de Infravermelho dos polímeros isolados Eudragit® RL 100, Eudragit® L 100 e DS Binária.



O fármaco isolado (TMX) observado na figura 19 é um composto de amônio quaternário que se caracteriza por apresentar bandas em  $1588\text{ cm}^{-1}$  (curvatura amônio

quaternário), anel fenil em  $705\text{ cm}^{-1}$ , grupamento metila em  $1306\text{ cm}^{-1}$ , grupamento C-N em  $1044\text{ cm}^{-1}$ , grupamento do anel aromático em  $844\text{ cm}^{-1}$ , grupamento C=O em  $1741\text{ cm}^{-1}$  do citrato e alongamento O-H do citrato em  $3405\text{ cm}^{-1}$  (MAJI, et al. 2014; KAPSE, et al. 2012; KOJIMA, et al. 2007).

**Figura 19**-Espectro de infravermelho do fármaco tamoxifeno isolado

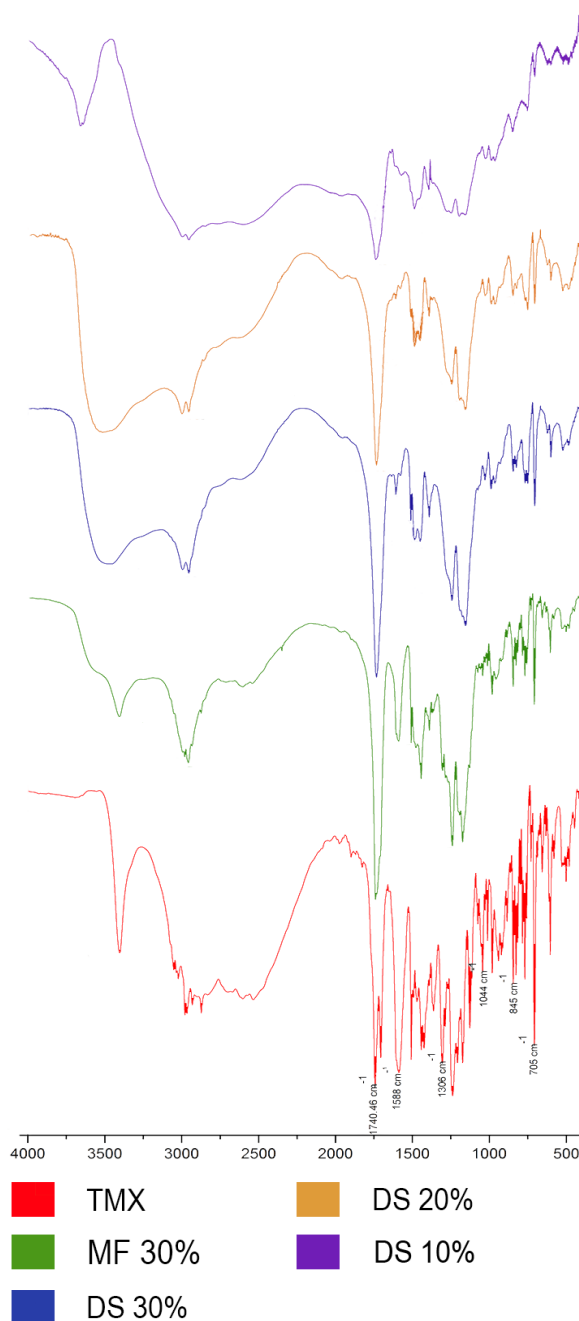


Observando a figura 20, o espectro do fármaco isolado TMX em contraposição com os espectros das DS 10%, DS 20%, DS 30% e MF 30%. A região  $1588\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao amônio quaternário do fármaco isolado está presente nos espectros da MF 30% com menor intensidade e presente na DS 30% com grau ainda menor. Na obtenção das dispersões o pH da solução aferida variou de 4,0 a 4,8. Nessa faixa de pH o fármaco tamoxifeno encontra-se protonado, que segundo Goldberg et al. (1987) é devido à transferência de prótons para o átomo de nitrogênio que ocorre através da função carboxílica central do ácido cítrico da molécula. Desse modo, sugere-se que o fármaco possuiu interação com os polímeros, nessa região.

Na região do anel fenil em  $705\text{ cm}^{-1}$ , do anel benzeno em  $845\text{ cm}^{-1}$  é possível observar nos sistemas que houve intensidade diminuída, efeito hipocrômico, para os grupamentos que ficam mais externamente a molécula, no caso o anel benzeno. Sugerindo que a ligação com o

fármaco tenha ocorrido na região mencionada anteriormente e os outros grupamentos estejam dispersos no sistema.

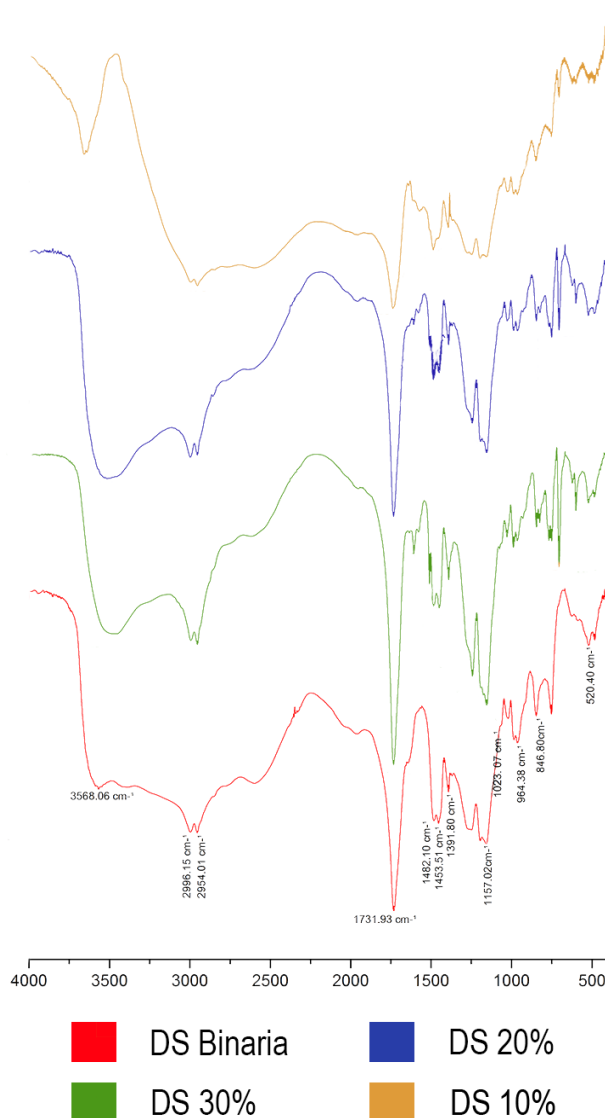
**Figura 20**-Espectros de infravermelho do TMX, DS 10%, DS 20%, DS 30% e MF 30%.



De acordo com figura 21 para os espectros dos sistemas DS 10%, DS 20% e DS 30% em contraposição com os espectros da DS binária, é possível observar que a região de 2601  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao grupamento livre O-H do Eudragit® L 100 houve alargamento maior nas

dispersões sólidas, sugerindo que o fármaco tenha interagido nessa região no sistema disperso, através desse método de obtenção. Segundo Sun et al. (2014) a presença de interações específicas fármaco-transportador pode acontecer através de diversas forças fracas como ligações de hidrogênio, dipolo-dipolo, atração de Van der Waals, ligações iônicas ou hidrofóbicas restringindo a mobilidade molecular do fármaco na matriz do polímero e proporcionando estabilidade ao sistema podendo impedir a nucleação e recristalização do mesmo.

**Figura 21**-Espectros de infravermelho da DS Binária, DS 10%, DS 20% e DS 30%

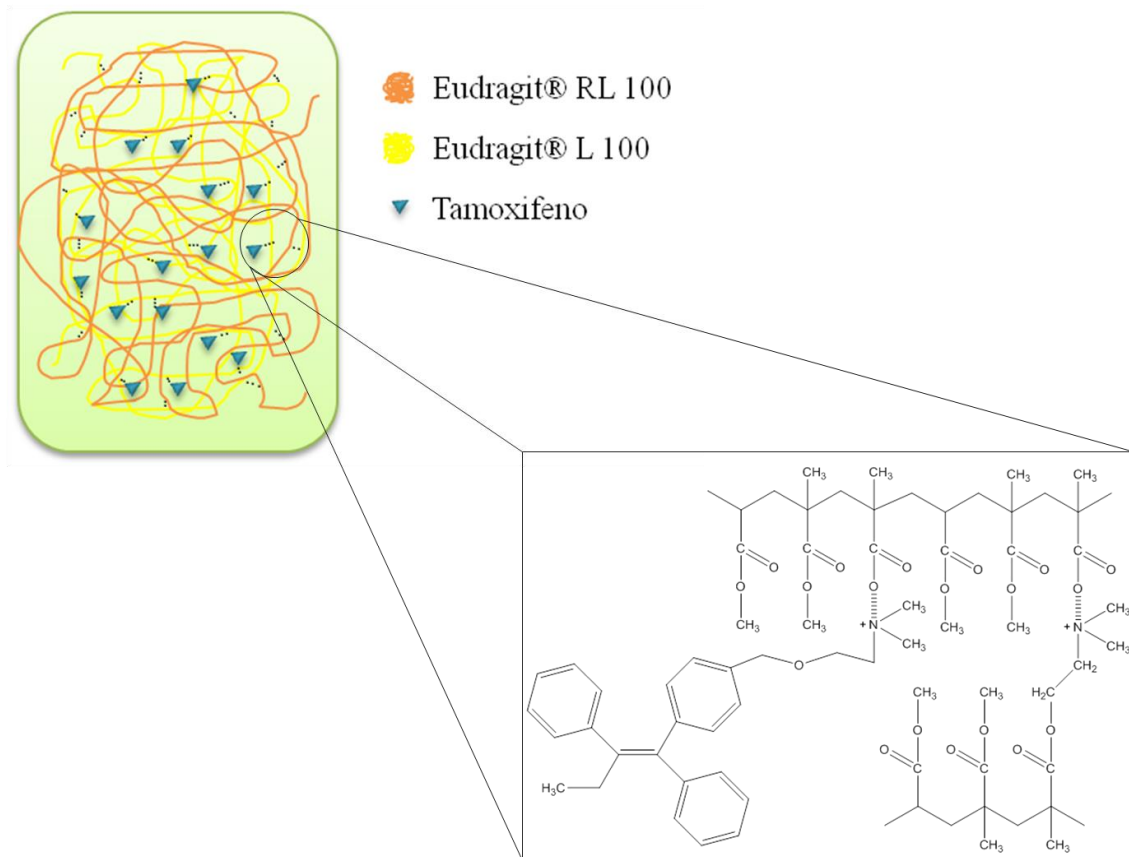


Desse modo, nesse estudo houve interações fármaco-polímero e polímero-polímero com sugestão da formação de iPECs, o que aumentou a estabilidade do fármaco no sistema. Uma representação esquemática pode ser feita através das interações observadas, sugerindo



dessa forma a conformação espacial de como pode estar arranjado molecularmente às dispersões sólidas obtidas nesse estudo (Figura 22).

**Figura 22**-Representação esquemática do sistema de dispersão sólida formado.



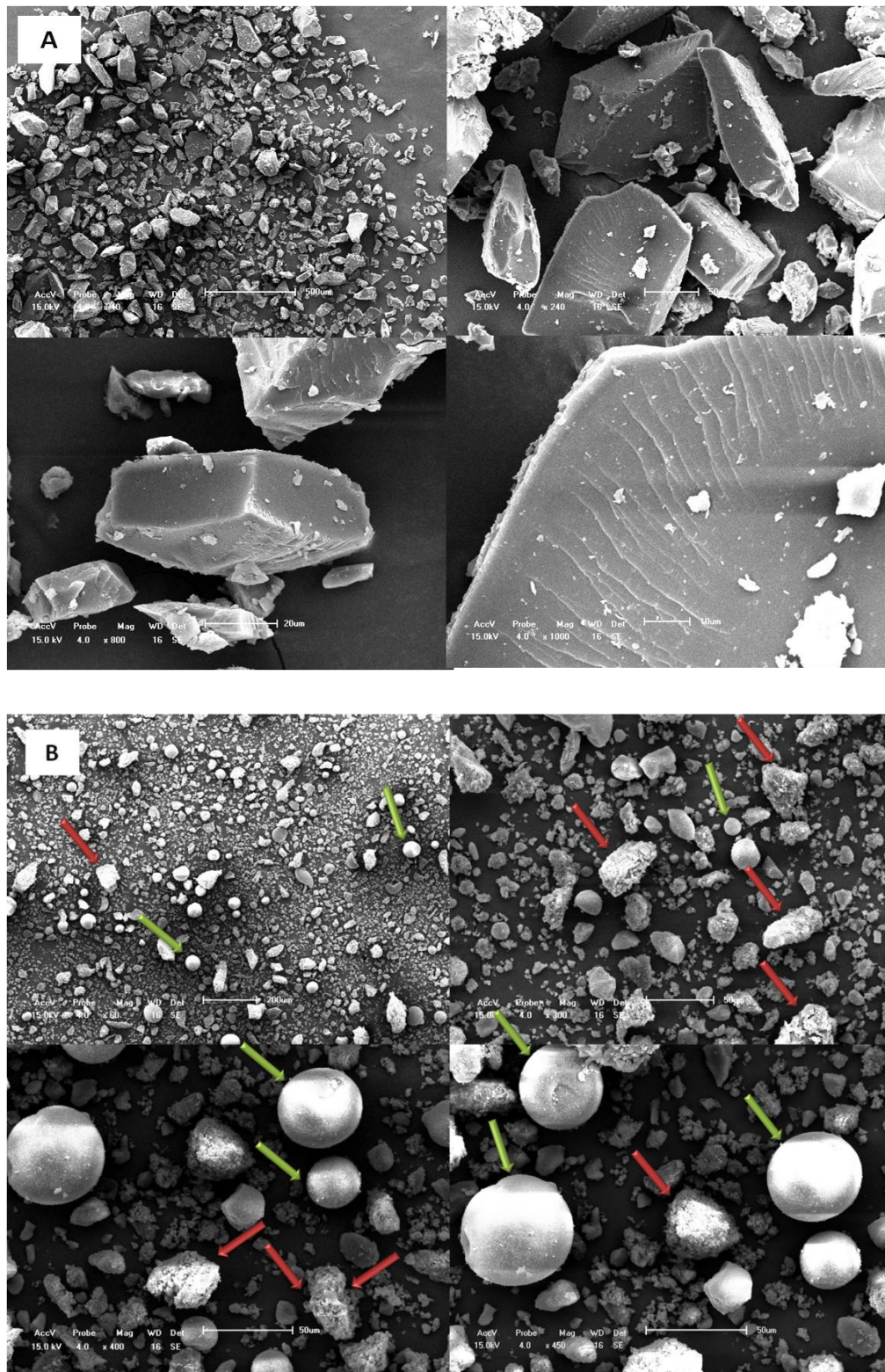
Fonte: Autoria própria

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

A microscopia eletrônica de varredura das amostras de DS 30% e MF 30% são mostradas na Figura 23 A e B. A obtenção das dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente com a tamisação resultou em partículas com pequenos tamanhos, porém relativamente uniforme (figura 23 A), por problemas relacionados à malha do tamis utilizado. O material formado tem superfícies lisas com algumas fissuras na camada de revestimento, levando-se a afirmativa da existência de uma única fase e consequente formação de um sistema com o fármaco disperso na matriz.

Para a MF 30% é possível observar a distinção dos componentes da mistura. A microscopia eletrônica de varredura para o polímero Eudragit® L 100 foi realizado por Santos (2013) e foi observada a mesma estrutura apontada pelas setas verdes na figura 23 B. Já estudos realizados por Tiwari et al. (2009) verificou a morfologia do Eudragit® RL 100 apontados pelas setas vermelhas que se caracterizam por estruturas densas e não cristalinas.

**Figura 23-** A) Microscopia da Dispersão Sólida DS 30% (40x/240x/800x/1000x); B) Mistura Física MF 30% (60x/300x/400x/450x).



## 5.2 Concentrações de Saturação e Solubilidade do Fármaco nos meios simulados

A solubilidade de equilíbrio é definida como a quantidade máxima que um fármaco pode ser completamente dissolvido sob condições de temperatura, pressão e solvente. De acordo com a tabela 4 é possível observar as diferenças de solubilidade existentes nos meios pH 1,2, pH 7,4, pH 7,4+ Tween 80 (0,4% p/v).

O ponto em que os fármacos são ionizados em solução é altamente dependente do pH. De acordo com o pKa do tamoxifeno 8,8, assumi-se como uma base fraca. Ou seja, a concentração da molécula ionizada é maior quanto menor for o pH do meio, o que nesses pHs assumem uma conformação ionizada positiva e como já dito anteriormente é devido à transferência de prótons para o átomo de nitrogênio que ocorre através da função carboxílica central do ácido cítrico da molécula. Dessa forma, a solubilidade do fármaco aumenta com a diminuição do pH (GOLDBERG, 1987). O que é observado nos dados descritos na tabela 3 em comparação do pH 1,2 e 7,4.

Com a adição do tensoativo Tween 80 (0,4% p/v) a solubilidade aumenta no pH 7,4, pois a estrutura do fármaco cristalino TMX consiste em zonas alternadas polares e fragmentos moleculares apolares. A região polar consiste nas matrizes contínuas dos citrato e as regiões apolares são os hidrocarbonetos do tamoxifeno. Quando em solução junto ao Tween 80, segundo Ghosh et al. (2013) e Monteagudo et al. (2012) há a incorporação do fármaco no núcleo apolar das micelas, desse modo o total de fármaco solúvel nesse meio é totalmente inerente à concentração micelar crítica (CMC) do tensoativo. O Tween 80 quando em solução apresenta uma concentração micelar crítica, de 13-15 mg/L. Devido a esse maior particionamento micelar, mais moléculas de TMX apolares foram incorporadas, aumentando em até 26 vezes a solubilidade do TMX nesse meio.

**Tabela 4-** Solubilidade do fármaco tamoxifeno nos meios simulados pH 1,2 e pH 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v)

| Amostras   | pH                              |                                 |                                 |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|            | 1,2                             | 7,4                             | 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v)       |
|            | <b>Solubilidade<br/>(µg/mL)</b> | <b>Solubilidade<br/>(µg/mL)</b> | <b>Solubilidade<br/>(µg/mL)</b> |
| 1          | 39,00                           | 8,37                            | 348,41                          |
| 2          | 39,17                           | 13,66                           | 347,95                          |
| 3          | 39,00                           | 18,60                           | 353,24                          |
| Média ± DP | 39,06 ± 0,003                   | 13, 55± 5,11                    | 349,86± 2,9330                  |

Fonte: autoria própria

### 5.3 Determinação do Perfil de Dissolução sob condições supersaturadas

As curvas de dissolução das Dispersões Sólidas DS 10%, DS 20%, DS 30% e misturas físicas MF 30% nos meios simulados pH 1,2 e pH 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v) estão representados nas figuras 24 A e B abaixo. Foram realizados a fim de verificar as liberações do fármaco nos diferentes pHs e seu perfil de liberação, tendo como premissa a modulação do sistema para proteção em pH ácido e liberação controlada em pH básico e verificação de possíveis mudanças nessas propriedades.

Para aumentar a solubilidade de fármacos como o tamoxifeno, sensíveis ao pH, pode-se alterar o pH do meio ou introduzir modificadores como, por exemplo, tensoativos Tween 80 ou solventes orgânicos, diminuindo também a precipitação do fármaco na superfície do recipiente. Se a mudança de pH está inserida na faixa fisiológica, a solubilidade e os dados de dissolução obtidos podem ser empregados no estabelecimento de uma correlação *in vivo- in vitro* (SILVA, 2002; RUELA, 2009; CHAWLA, 2002). Já se for utilizado fora da faixa de pH do limite fisiológico torna-se inadequada essa correlação. A utilização de tensoativos endógenos ou naturais possui um elevado custo para esses testes, sendo utilizado pela maioria dos pesquisadores os tensoativos sintéticos, como empregado por Chawla et al. (2002) e Kevadiya et al. (2012) em seus estudos e são os mais frequentes utilizados nas monografias constantes na USP, segundo Silva et al. (2002). Portanto com a finalidade de execução do ensaio em pH 7,4 foi utilizado 0,4% (p/v) de Tween 80.

Nesse estudo foi aplicado um índice adimensional introduzido por Sun et al. (2015 b) para definir e quantificar corretamente o estado do fármaco nas condições supersaturadas ou não-sink, como observado na equação 1. Esse índice pode ser atribuído também ao inverso do

grau máximo alcançável para geração de supersaturação do sistema. Esses valores para condições superaturadas ideais devem estar o mais próximo das condições  $SI=0,1$ . Para otimização do estudo, foi utilizado um  $SI=0,33$  em um volume de 200 mL, de acordo com as concentrações de saturação do fármaco nos meios em estudo, discutidas no item 5.5.

Em pH 1,2 (Figura 24 A) o fármaco TMX apresentou um perfil de dissolução, comparado as dispersões sólidas nas três proporções em estudo, rápido, de aproximadamente 24µg/ml, esse valor do total equivale a 20% solubilizado, em 30 min. Após, duas horas de estudo, o valor aumenta para aproximadamente 34µg/ml, esse valor é próximo da concentração de saturação do fármaco nesse meio, dados experimentais, tabela 3, ou seja, após duas horas, o fármaco se aproxima da sua solubilidade de equilíbrio, em que com evolução do tempo haverá uma taxa de variação de concentração do fármaco, que seria expressa pela diferença entre a dissolução e a cinética de precipitação com base nas considerações de equilíbrio da massa, de acordo com Sun et al. (2015a). A curva para esse meio é ascendente por um período de até 1 hora e em seguida há uma estabilização, não sendo possível, devido ao tempo de estudo, observar eventos tais como nucleação e cristalização do fármaco. Diferentemente da curva do fármaco no pH 7,4 (Figura 24 B) como a concentração de saturação é maior nesse meio, há uma taxa de geração de supersaturação, seguido por um declínio acentuado na concentração da droga, devido ao advento de equilíbrio de massa, com o passar do tempo, ou seja, um tempo maior de estudo, a curva poderá se ajustar a concentração de saturação encontrado na tabela 4, para esse meio pH 7,4.

Observando a curva da MF 30% (Figura 24 A e B), com um nível excessivamente elevado de supersaturação ou taxa muito rápida de geração de supersaturação para os dois meios pH 1,2 e pH 7,4 + tween 80% a concentração se tornou muito maior, do que a concentração do fármaco puro, sugerindo-se então que tenha ocorrido um aumento de solubilidade do fármaco na presença dos polímeros nesses meios, em relação ao fármaco isolado. Dessa forma a concentração de saturação que foi calculada observada na tabela 3, para o fármaco isolado, tenha aumentado na presença desses polímeros. Isto posto, como a concentração seria maior, a curva pode representar um estado de condição sink, onde a concentração utilizada está menor do que a concentração de saturação real. Portanto, seriam necessários testes de concentração de saturação na presença desses polímeros, para que a curva se encaixe no método de dissolução proposto nesse estudo, no caso a condição não sink.

Observando as figuras 24 A e B, para a DS 10%, com teor calculado de 90%, em pH 1,2 houve uma liberação de aproximadamente 6,0 µg/mL esse valor equivale ao total de 5% de liberação do fármaco no meio em duas horas de estudo. Em pH 7,4, onde houve uma

liberação de aproximadamente 33,0 µg/mL que equivale a aproximadamente 3% de liberação de fármaco nesse meio pelo mesmo tempo. Para a DS 20%, com teor de 92%, após duas horas, foi liberado de fármaco 12,0 µg/mL o equivalente a 10% de fármaco em pH 1,2. No pH 7,4, 160 µg/mL foram liberados, sendo esse valor 14% de liberação. Para DS 30%, com teor de 92%, o equivalente a 23% de fármaco foi liberado que em concentração representa 27,0 µg/mL em pH 1,2. Para o pH 7,4 o equivalente a 203,0 µg/mL foram liberados o que representa 18% de liberação de fármaco nesse meio.

Segundo a United States Pharmacopeia Convention (USP) o critério para que seja eficaz a formulação gastrorresistente é que menor ou igual a 10% de fármaco seja liberado após duas horas de estudo em pH 1,2 (LINDÉN, 2012). A fim de determinar o desempenho entérico das dispersões, é possível observar que em pH 1,2 para dispersão DS 10% e DS 20% foi satisfatória essa condição. Porém com aumento da proporção de fármaco no sistema essa condição foi díspar com uma liberação maior que o recomendado.

Pode-se explicar esse comportamento pelas interações que ocorreram entre polímero-polímero onde grupamentos de amônio quaternário do copolímero Eudragit® RL 100 interagiu com os grupos carboxilas desprotonados do Eudragit® L 100 não evitando a lixiviação do polímero gastrorresistente, como foi observado nos espectros de infravermelho da DS Binária, onde houve interação polímero-polímero. Como a quantidade de polímero para a proporção DS 30% é menor, tabela 1, os grupamentos responsáveis pela gastrorresistência, no caso o ácido metacrilato, pela formação de iPECS e interação com o fármaco-polímero não foi suficiente para proporcionar essa condição ao fármaco nessa proporção. Essa mesma explicação pode estar relacionada ao fato da liberação ter sido menor para o pH 7,4 em relação ao pH 1,2, pois a taxa de permeabilidade quando há interação polímero-polímero é alterada, assim como as propriedades mecânicas, o que pode ter ocorrido nos sistemas nesse meio. Porém resultados mais fidedignos para essa verificação poderiam ser realizados por um tempo maior que 6 horas nesse estudo.

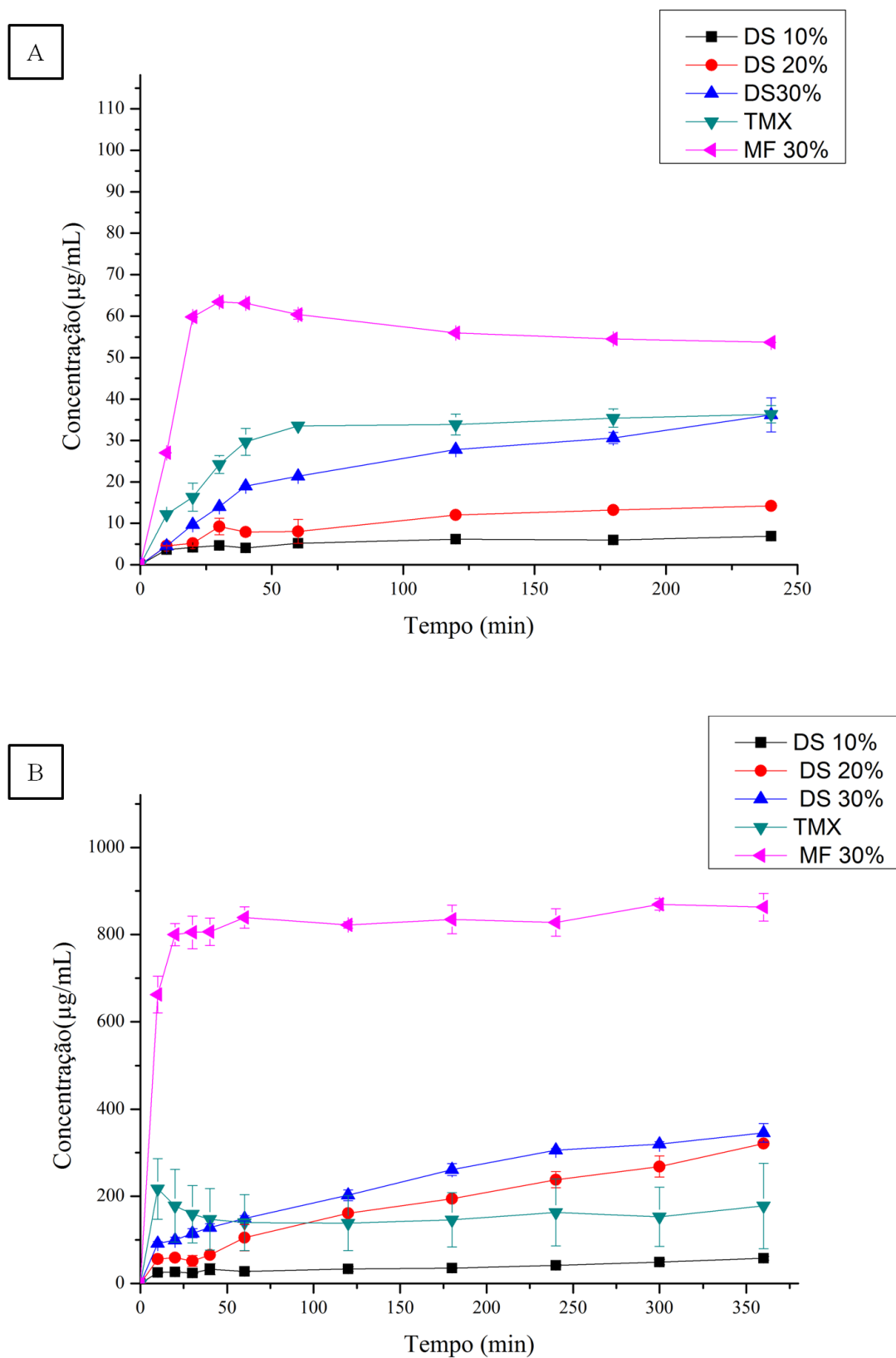
Observando a figura 24 b, para os sistemas em pH 7,4, é possível verificar que há um controle da liberação do fármaco em relação às dispersões sólidas. Para DS 10% em 30 minutos de estudo com uma concentração de 27,0 µg/mL há uma liberação de apenas 3% de fármaco, já com 6 horas de estudo, essa porcentagem aumenta para 5% referente à concentração de 58,0 µg/mL. Na DS 20% em 30 minutos de estudo uma concentração de 52,0 µg/mL refere-se a 4,6% de fármaco liberado, após 6 horas de estudo essa porcentagem aumenta para 29% de fármaco liberado. Na DS 30% em 30 minutos 10% são liberados do fármaco referente a uma concentração 115,0 µg/mL e com 6 horas de estudo, uma

concentração de 345 µg/mL referente a 31% de liberação de fármaco acontece nesse sistema, nesse meio. É observado dessa maneira que uma taxa mais lenta ou uma taxa retardada de supersaturação acontece, assim como de liberação de fármaco, seguindo uma fase gradual lenta. Desse modo os polímeros controlam a liberação de fármaco nesse meio através da redução da mobilidade molecular, retardando os eventos de cristalização e nucleação e melhorando a estabilidade física e biodisponibilidade do fármaco nesse meio.

Outro fato observado nesses perfis, nesse meio, é que após 1 hora a curva da DS 30% se sobrepõem a curva do fármaco na faixa de declínio do mesmo e após 2 horas esse evento acontece na curva da DS 20%, ocorrendo assim, incremento de solubilidade do fármaco nesses sistemas de 200% para DS 30% e 186% para a DS 20% em comparação ao mesmo na forma cristalina, ao final de 6 horas de estudo. Isso é decorrido das perturbações que ocorreram na estrutura do fármaco quando no estado amorfo, confirmado nas caracterizações.



**Figura 24**-Perfil de dissolução em meio simulado para dispersões sólidas DS10%, DS 20%, DS 30% e mistura física MF 30% sob condições de dissolução não-sink (SI=0,33). a) meio simulado pH 1,2 b) meio simulado pH 7,4 + Tween 80 (0,4% p/v).



## CONCLUSÃO

---

## 6 CONCLUSÃO

- A obtenção das dispersões sólidas com o fármaco e sem o fármaco (DS binária) pelo método de evaporação do solvente foi eficaz no que condiz ao aumento de estabilidade e eficácia dos sistemas formados;
- Através da caracterização por DRX observou-se que a associação dos polímeros possuiu capacidade para amorfizar todos os sistemas estudados de dispersões sólidas DS 10%, DS 20%, DS 30%, DS 40% e DS 50%, DS 60%, através da diminuição dos movimentos moleculares do estado sólido do fármaco e confirmou presença cristalina do fármaco na mistura física (MF 30%);
- Através da caracterização por termogravimetria observou-se que a temperatura de decomposição da DS binária e a transição vítrea aumentaram para valores semelhantes do Eudragit® L 100, assumindo assim a miscibilidade existente entre os polímeros estudados, o que confere estabilidade térmica ao sistema, sendo uma associação bastante promissora no quesito do aumento da estabilidade das dispersões sólidas;
- Através da caracterização por DSC observou-se que para os sistemas de dispersões sólidas DS 10%, DS 20% e DS 30% houve aumento da temperatura de decomposição do fármaco, associado à miscibilidade e interações existentes entre o fármaco e o polímero, conferindo estabilidade térmica ao tamoxifeno nesse sistema. Já para a mistura física (MF30%) apresentou o pico de fusão e etapas de decomposição do fármaco, confirmando a estrutura cristalina do mesmo nesse sistema;
- Houve formação de iPECS através da interação polímero-polímero o que confere mudança nas propriedades mecânicas e permeabilidade dos mesmos;
- As condições de gastrorresistência e/ou pH dependência de acordo com as diretrizes da USP foram satisfatórias para as DS 10% e DS 20%;
- Através dos ensaios de dissolução os polímeros controlaram a liberação do fármaco em pH 7,4, seguindo uma fase gradual lenta retardando os eventos de nucleação e cristalização, aumentando a biodisponibilidade e incrementando solubilidade ao fármaco de até 200% para DS 30% e 186% para DS 20%.

## 6.1 PERSPECTIVAS

- Realizar estudos mais detalhados sobre a formação de iPECS através dos polímeros Eudragit® L 100 e Eudragit® RL 100;
- Analisar a solubilidade do fármaco na presença dos polímeros, nos meios estudados pH 1,2 e pH 7,4 +Tween 80 (0,4% p/v), para observar possível aumento de solubilidade deste fármaco quando em solução na presença dos polímeros e realizar os ensaios de dissolução para analisar os perfis sob condições não sink;
- Realizar ensaios de dissolução em uma faixa de tempo maior para observar possíveis eventos de nucleação e cristalização do fármaco nas dispersões sólidas nos meios pH 7,4;
- Avaliar a estabilidade das dispersões sólidas associado ao fármaco tamoxifeno, com o aumento da proporção de fármaco nesses sistemas.
- Avaliar, através dos estudos *in vivo* a eficácia dos sistemas de dispersões sólidas formados.

## REFERÊNCIAS

---

## REFERÊNCIAS

ABBASALIPOURKABIR, R.; SALEHZADEH, A.; ABDULLAH, R. Cytotoxicity of Tamoxifen- Loaded Solid Lipid Nanoparticles. **The delivery of Nanoparticles**, 2012.

ACEVES, J. M.; CRUZ, R.; HERNANDEZ, E. Preparation and characterization of Furosemide-Eudragit controlled release systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 195, p. 45-53, 2000.

ADAMS, C. M. C. **Tamoxifen: Mechanisms of Resistance**. 2010. Master of Science- University of Tennessee, 2010.

ADIBKIA, K.; JAVADZADEH, Y.; DASTMALCHI, S.; MOHAMMADI, G.; NIRI, F. K.; BEIRAMI, M. A. Naproxen-Eudragit® RS 100 nanoparticles: Preparation and physicochemical characterization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 83, p. 155-159, 2011.

ADLER, C.; SCHONENBERGER, M.; TELEKI, A.; LEUENBERGER, B.; KUENTZ, M. Flow- through cross-polarized imaging as a new tool to overcome the analytical sensitivity challenges of a low-dose crystalline compound in a lipid matrix. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 115, p. 20-30, 2015.

AFIFI, S. Solid Dispersion Approach Improving Dissolution Rate of Stiripentol: a Novel Novel Antiepileptic Drug. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 4, p. 1001-1014, 2015.

ALENCAR, V. H. M.. **Avaliação do tratamento adjuvante com Tamoxifeno e Sobrevida em Mulheres com Câncer de Mama**. 2006. 166f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Curso de Pós graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Ceará.

ALHNAN, M. A.; BASIT, A. W. Engineering polymer blend microparticles: Na investigation into the influence of polymer blend distribution and interaction. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, p. 30-36, 2011.

ALMEIDA, M. M. C. **Influência do diabetes Mellito Associado ao Tamoxifeno na densidade Mineral Óssea**. 2006. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2006.

ALTMAYER, C.; KARAM, T. K.; KHALIL, N. M.; MAINARDES, R. M. Tamoxifen-loaded poly ( $\epsilon$ -lactide) nanoparticles: Development, characterization and in vitro evaluation of cytotoxicity. **Materials Science and Engineering C**, v. 60, p. 135-142, 2016.

ALVAREZ, D. G. **Manufacturing of matrix tablets by combining countercharged poly (meth) acrylate polymers to provide sustained release of highly soluble drugs**. 2008. 157 f. Thesis (PhD in Mathematics), University Düsseldorf Heinrich Heine. 2008.

ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; NETO, P. J. R. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.

BAGHEL, S.; CATHCART, H.; REILLY, N. J. O. 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**, p. 1-18, 2016.

BARBIERI, S.; BUTTINI, F.; ROSSI, A.; BETTINI, R.; COLOMBO, P.; PONCHEL, G.; SONVICO, F.; COLOMBO, G. *Ex vivo* permeation of tamoxifen and its 4-OH metabolite through rat intestine from lecithin/chitosan nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 491, p. 99-104, 2015.

BARBIERI, S.; SONVICO, F.; COMO, C.; COLOMBO, G.; ZANI, F.; BUTTINI, F.; BETTINI, R.; ROSSI, A.; COLOMBO, P. Lecithin/chitosan controlled release nanopreparations of tamoxifen citrate: Loading, enzyme-trigger release and cell uptake. **Journal of Controlled Release**, v. 167, p. 276-283, 2013.

BARROS, A. C. S. D.; BARBOSA, E.M.; GEBRIM, L.H. et al. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. **AMB/CFM - Projeto Diretrizes**, p.- 1-15, 2001.

BENETTI, Nabhan Cibebe. **Desenvolvimento e avaliação *in vitro* de complexos tamoxifeno  $\beta$ - ciclodextrina**. 2014. 99 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2014.

BERGEK, J.; TROJER, M. A.; UHR, H.; NORDSTIERNA, L. Controlled release of a microencapsulated arduous semi-hydrophobic active from coatings: Superhydrophilic polyelectrolyte shells as globally rate-determining barriers. **Journal of Controlled Release**, v. 225, p. 31-39, 2016.

BEVERNAGE, J.; BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: Strategies and issues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 25-35, 2013.

BHARAJ, Satinder Singh Bharaj. **Development of extended release dextromethorphan matrix tablets**. 2005. 180f. Thesis (Doctor of Philosophy), University of Cincinnati. 2005.

BILGE, D.; KAZANCI, N.; SEVERCAN, F. Acyl chain length and charge effect on Tamoxifen-lipid model membrane interactions. **Journal of Molecular Structure**, v. 1040, p. 75-82, 2013.

BILGE, D.; SAHIN, I.; KAZANCI, N.; SEVERCAN, F. Interactions of tamoxifen with distearoyl phosphatidylcholine multilamellar vesicles: FTIR and DSC studies. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 130, p. 250-256, 2014.

BINKHORST, L.; KLOTH, J. S. L.; WIR, A. S.; BRUIJIN, P.; LAM, M. H.; CHAVES, I.; BURGER, H.; ALPHEN, R. J. V.; HAMBERG, P.; SCHAIK, R. H. N.; JAGER, A.; KOCH, B. C. P.; WIEMER, E. A. C.; GELDER, T. V.; HORST, G. T. J.; MATHIJSEN, R. H. J. Circadian variation in tamoxifen pharmacokinetics in mice and breast cancer patients. **Breast Cancer Research and treatment**, v. 152, p. 119-128, 2015 b.

BINKHORST, L.; MATHIJSEN, R. H. J.; JAGER, A.; GELDER, T. V. Individualization of tamoxifen therapy: Much more than Just CYP2D6 genotyping. **Cancer Treatment Reviews**, v. 41. p.289-299, 2015 a.

BITENCOURT. Katiuli Borba. **Preparação de soluções poliméricas para revestimento de comprimidos em drageadeira convencional**. 2013. 50f. Trabalho de conclusão de Curso- Universidade do extremo Sul catarinense, Criciúma. 2013.

BRICOLA. S. A. P. C. **Avaliação dos fatores associados a tromboembolismo pulmonar (TEP), em uma série de autópias de dez anos**. 2009. 105 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. Fatores associados á persistência á terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Revista de saúde publica**, v. 48, n. 2, p. 284-295, 2014.

CHAMSAI, B.; SRIAMORNASAK, P. Effect of cooling technique on physicochemical properties of ternary solid dispersion of manidipine hydrochloride prepared by melting method. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2015.

CHAWLA, J. S.; AMIJI, M. M. Biodegradable poly ( $\epsilon$ -caprolactone) nanoparticles for tumor targeted delivery of tamoxifen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 249, p. 127-138, 2002.



CINTRA, J. R. D.; TEIXEIRA, M. T. B.; DINIZ, R. W.; JUNIOR, H. G.; FLORENTINO, T. M.; FREITAS, G. F.; OLIVEIRA, L. R.; NEVES, M. T. R.; PEREIRA, T.; GUERRA, M. R. Perfil Imuno-histiquímico e variáveis Clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 2, 2012.

COPPI, G. IANNUCELLI, V. Alginate/gitosan microparticles for tamoxifen delivery to the Lymphatic system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 367, p. 127-132, 2009.

DALVI, P. B.; GERANGE, A. B., INGALE, P. R. Solid Dispersion: Strategy to enhance solubility. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 5, n. 2, p. 20-28, 2015.

DEMUTH, B.; FARKAS, A.; PATAKI, H.; BALOGH, A.; SZABP, B.; BORBAS, E.; SOTI, P. L.; VIGH, T; KISERDEI, E.; FARKAS, B.; MENSCH, J.; VERRECK, G.; ASSCHE, I. V.; MAROSI, G.; NAGY, Z. K. Detailed stability investigation of amorphous solid dispersions prepared by single-needle and high speed electrospinning. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 498, p. 234-244, 2016.

DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPAN, N.; ATIN, K. Solid Dispersions: A review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2, p. 234-246, 2009.

DIXIT, A. K.; SINGH, R. P.; STUTI, S. Solid Dispersion- A Strategy for Improving the Solubility of Poorly Soluble Drugs. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 3, n. 2, 2012.

DICKSCHEN, K.; WILLMANN, S.; KIRSTIN, T.; LIPPERT, J.; HEMPEL, G.; EISSING, T. Physiologically based pharmacokinetic modeling of tamoxifen and its metabolites in women of different CYP2D6 phenotypes provides new insight into the tamoxifen mass balance. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3, n. 00092, 2012.

DUTRA, M. C. **Marcadores Moleculares em Câncer de Mama em Mulheres Jovens (Idade  $\leq 35$  anos): Estudo Comparativo com Mulheres Pós-Menopausa (Idade entre 50-65 anos)**. Dissertação (Mestrado em Patologia)- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2009.

EVONIK INDUSTRIES, Pharma Polymers. 2015. <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/Pages/default.aspx>.

FRIIS, S.; KESMINIENE, A.; ESPINA, C.; AUVINEN, A.; STRAIF, K.; SCHUZ, J. European Code against Cancer 4th Edition: Medical exposures, including hormone therapy, and câncer. **Cancer Epidemiology**, v. 395, p. 5107-5119, 2015.

FURTH, A. P. STAT signaling in different breast cancer sub-types. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 382, p. 612-615, 2014.

GAINER JOHN L.; ROBERT MURRAY. Charlottesville, VA (US). **Oral Formulations of Bipolar Trans Carotenoids**. Int Cl<sup>A61K</sup> US 2011/0300213 A1, 804. 2 jun. 2011. United States.

GHOSH, S.; ROY, T. Solubilization of Tamoxifen Citrate by Cosolvency and Micellisation: A comparative Evaluation. **American Journal of Pharmtech Research**, v. 3, n. 6, 2013.

GLAESSL, B.; SIEPMANN, F.; TUCKER, I.; SIEPMANN, J.; RADES, T. Characterisation of quaternary polymethacrylate films containing tartaric acid, metoprolol free base or metoprolol tartrate. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, p. 366-372, 2009.

GOLDBERG, I.; BECKER, Y. Polymorphs of Tamoxifen Citrate: Detailed Structural Characterization of the Stable Form. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 3, 1987.

GOUVEIA, M. A. **Obtenção e Caracterização de dispersões sólidas de nimesulida**. 2011. 123 f. Dissertação (Mestrando em Ciências Farmacêuticas), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

HE, Y.; HO, C. Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug **Discovery and Development**. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 3237-3258, 2015.

HERNANDEZ, M. P. G.; RODENAS, M. C.; CABAS, I.; ALCAZAR, A. G.; POZO, E. C.; AYALA, A. G. Tamoxifen disrupts the reproductive process in gilthead seabream males and modulates the effects promoted by 17 $\alpha$ - ethynylestradiol. **Comparative Biochemistry and Physiology, Part C**, v. 179, p. 94-106, 2016.

HIGASHI, K.; HAYASHI, H.; YAMAMOTO, K.; MORIBE, K. The effect of drug and Eudragit® S 100 miscibility in solid dispersions on the drug and polymer dissolution rate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, p. 9-16, 2015.

HIGASHINO, H.; MINAMI, K.; KATAOKA, M.; YAMASHITA, S. Effect of precipitation/re-dissolution processes from the supersaturated solution on the intestinal absorption of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2015.

HIREMATH, J. G.; RUDANI, C. G.; SUTHAR, R. V.; DOMB, A. J. Tamoxifen citrate loaded biodegradable poly (sebacic-co-ricinoleic acid) microparticles, *in vitro*

characterization. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 21, n. 5, p. 417-422, 2011.

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.

HUDOVORNIK, G.; VRECER, F. Impact of the curing parameters on drug release from Eudragit RS and RL 30D coated pellets: Design of experiments. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 30, p. 146-153, 2015.

HUH, J. W.; KHURANA, S. S.; GEAHLEN, J. H.; KOHLI, K.; WALLER, R. A.; MILLS, J. C. Tamoxifen Induces Rapid, Reversible Atrophy and Metaplasia in Mouse Stomach. **Gastroenterology**, v. 24, p. 142-21, 2012.

JAKUBIAK, P.; WAGNER, B.; GRIMM, H. P.; SCHAFFLAND, J. P.; SCHULER, F.; SANCHEZ, R. A. Development of a Unified Dissolution and Precipitation Model and Its Use for the Prediction of Oral Drug Absorption. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, p. 586-598, 2016.

JALALI, B. M.; BEIRAMI, m. a.; JAVADZADEH, Y.; MOHAMMADI, G.; HAMIDI, A.; ANDALIB, S.; ANDALIB, S.; ADIBKIA, K. Comparison of physicochemical characteristics and drug release of diclofenac sodium-eudragit® RS 100 nanoparticles and solid dispersions. **Powder Technology**, v. 219, p. 211-216, 2012.

JANSSENS, S.; ARMAS, H. N.; DAUTRY, W.; SCHEPDAEL, A. V.; MOOTER, G. V. Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone-vinylacetate 64 blends. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, p. 1114-1120, 2008.

JANSSENS, S.; ZEURE, A. D.; PAUDEL, A.; HUMBEECK, J. V.; ROMBAUT, P.; MOOTER, G. V. Influence of Preparation Methods on Solid State Supersaturation of Amorphous Solid Dispersions: A case study with Itraconazole and Eudragit® E 100. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 5, 2010.

JENSEN, E. V.; JACOBSON, H. I.; WALF, A. A.; FRYE, C. A. Estrogen action: a historic perspective on the implications of considering alternative approaches. **Physiology & Behavior**, v. 99, n. 2, p. 151-162, 2010.

KAPSE, S. V.; GAIKWAD, R. V.; SAMAD, A.; DEVARAJAN, P. V. Self nanoprecipitating preconcentrate of tamoxifen citrate for enhanced bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 429, p. 104-112, 2012.

KARTHIK, G. M.; MA, R.; LOVROT, J.; KIS, L. L.; LINDH, C.; BLOMQUIST, L.; FREDRIKSSON, I.; BERGH, J.; HARTMAN. mTOR inhibitors counteract tamoxifen-induced activation of breast cancer stem cells. **Cancer Letters**, v. 367, p. 76-87, 2015.

KATARA, R.; MAJUMDAR, D. K. Eudragit® RL 100 based nanoparticulate system of aceclofenac for ocular delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 455-462, 2013.

KEVADIYA, B. D.; THUMBAR, R. P.; RAJPUT, M. M.; RAJKUMAR, S.; BRAMBHATT, H.; JOSHI, G. V.; DANGI, G. P.; MODY, H. M.; GADHIA, P. K.; BAJAJ, H. C. Montmorillonite/poly- ( $\epsilon$ - caprolactone) composites as versatile layered material: Reservoirs for anticancer drug and controlled release property. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 47, p. 265-272, 2012.

KLEIN DANIEL J, THORN CAROLINE F, DESTA ZERUESENAY, FLOCKHART DAVID A, ALTMAN RUSS B, KLEIN TERI E. "PharmGKB summary: tamoxifen pathway, pharmacokinetics" *Pharmacogenetics and genomics* (2013).

KLEIN, S.; BUCHANAN, N. L.; BUCHANAN, C. Miniaturized Transfer Models to predict the Precipitation of Poorly Soluble Weak Bases upon Entry into the Small Intestine. **AAPS Pharmaceutics Scientists**, v. 13, n. 4, 2012.

KOJIMA, T.; KATO, F.; TERAOKA, R.; MATSUDA, Y.; KITAGAWA, S.; TSUHAKO, M. Physicochemical Characterization of Tamoxifen Citrate Pseudopolymorphs, Methanolate and Ethanolate. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, n. 3, p. 407-411, 2007.

KOJIMA, T.; KATOH, F.; MATSUDA, Y.; TERAOKA, R.; KITAGAWA, S. Physicochemical properties of tamoxifen hemicitrate sesquihydrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 352, p. 146-151, 2008.

KOJIMA, T.; KATO, F.; TERAOKA, R.; MATSUDA, Y.; KITAGAWA, S.; TSUHAKO, M. Physicochemical Characterization of Tamoxifen Citrate Pseudopolymorphs, Methanolate and Ethanolate. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, n. 3, p. 407-411, 2007.

KUMAR, S.; GUPTA, S. K.; SHARMA, P. K. Dissolution rate enhancement of aceclofenac by solid dispersion technique. **Asian Journal of Pharmacy and Life Science**, v. 1, n. 4, 2011.

LACOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Blends of enteric and GIT-Insoluble polymers used for film coating: physicochemical

characterization and drug release patterns. **Journal of Controlled release**, v. 89, p. 457-471, 2003.

LAMAS, A. Z. **Efeitos dos Moduladores Seletivo de Receptores de Estrogenio na Reatividade Vascular de Anéis de Aorta e em Biomarcadores inflamatórios cardíacos de fêmeas ovariectomizadas**. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo. 2014.

LANG, B. **Advanced Formulation and processing Technologies in the oral delivery of Poorly Water-soluble drugs**. 2013. 382 f. Thesis (Doctor Philosophy), University of Texas at Austin, Texas, 2013.

LEAL, J. H. S.; CUBERO, D.; GIGLIO, A. D. Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 4, p. 338- 43, 2010.

LEE, D. Y. **Solid-Phase Combinatorial Synthesis: Wittig Reaction for C=C Formation in Tamoxifen Derivatives**. 2003. 72 f. Thesis (Master of Science in Chemistry), Department of Chemistry, Rochester Institute of Technology, Rochester, 2003.

LEFNAOUI, S.; MOSTEFA, N. M. Polyelectrolyte complex based on carboxymethyl-kappa-carrageenan and Eudragit RL 30D as prospective carriers for Sustained drug delivery. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 97, p. 165-174, 2015.

LENG, L.; LI, J.; LUO, X. M.; KIM, J. Y.; LI, Y. M.; GUO, X. M.; CHEN, X., YANG, Q. Y.; LI, G.; TANG, J. N. Polychlorinated biphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis. **Environment International**, v. 88, p. 133-141, 2016.

LINDEN, M. Hot-melt Extrusion of Modified Release Pellets. 2012. 57 f. Thesis (Master of Biotechnology), Department of Chemical and Biological Engineering, Chalmers University of Technology, Gothenburg, Sweden. 2012.

LECOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns. **Journal of controlled release**, v. 89, p. 457-471, 2003.

LOCKHART, J. N.; STEVENS, D. M.; BEEZER, D. B.; KRAVITZ, A.; HARTH, E. Dual drug delivery of tamoxifen and quercetin: Regulated metabolism for anticancer treatment with nanosponges. **Journal of Controlled Release**, v. 220, p. 751-757, 2015.

LU, Y.; SEGELMAN, J.; NORDGREN, A.; LINDSTROM, L.; JAN, F.; ANNA, M. Increased risk of colorectal cancer in patients diagnosed with breast cancer in women. **Cancer Epidemiology**, v. 41, p. 57-62, 2016.

MAJI, R.; DEY, N. S.; BHABANI, SANKAR, S.; BISWAJIT, M.; SUBHASISH, MONDAL. Preparation and characterization of Tamoxifen citrate loaded nanoparticles for breast cancer therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v.9, p. 3107-3118, 2014.

MARCHI, T.; LIU, N. Q.; STINGL, C.; TIMMERMANS, M. A.; SMID, M.; LOOK, M. P.; TJOA, M.; BRAAKMAN, R. H.; OPDAM, M.; LINN, S. C.; SWEEP, F. C. G. J.; SPAN, P. N.; KLIFFEN, M.; LUIDER, T. M.; FOEKENS, J.; MARTENS, J. W. M.; UMAR, A. 4-Protein signature predicting tamoxifen treatment outcome in recurrent breast cancer. **Molecular Oncology**, v. 10, p. 24-39, 2016.

MARJI, G. **The direct Study of the Reaction of the Tamoxifen Carbocation with DNA**. 2001. 102f. Master of Science- University of Toronto, Toronto, 2001.

MEDINA, P.; PAILLASSE, M. R.; SÉGALA, G.; KHALLOUKI, F.; BRILLOUET, S.; DALENC, F.; COURBON, F.; RECORD, M.; MARC POIROT, M.; POIROT, S. S. Importance of cholesterol and oxysterols metabolism in the pharmacology of tamoxifen and other AEBS ligands. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 164, p. 432-437, 2011.

MEIS, E.; LEVY, R. A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 2, p. 183-193, 2006.

MINISTERIO DA SAÚDE. Câncer de mama: é preciso falar disso/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 18p, Inca, 2014.

MOHAMMADI, G.; HERNATI, V.; NIKBAKHT, M. R.; MIRZAEI, S.; FATTAHI, A.; GHANBARI, K.; ADIBKIA, K. *In vitro* and *in vivo* evaluation of clarithromycin-urea solid dispersions prepared by solvent evaporation, electrospraying and freeze drying methods. **Powder Technology**, v. 257, p. 168-174, 2014.

MONTEAGUDO, E.; GANDOLA, Y.; GONZALEZ, L.; BREGNI, C.; CARLUCCI, A. M. Development, Characterization, and In Vitro Evaluation of Tamoxifen Microemulsions. **Journal of Drug Delivery**, 2012.

MOREIRA, T. S.; OLIVEIRA, M. A. M.; NELE, M.; PINTO, J. C.; Effect of tamoxifen in Raft miniemulsion Polymerization during the Synthesis of Polymer Nanoparticles. **Polímeros**, v. 24, p. 25-30, 2014.

MOREIRA, T. S. **Síntese de Nanopartículas Poliméricas por polimerização radicalar (RAFT) para vetorização biodirigida de Tamoxifeno.** Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Unifespidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

MORONI, A.; DREFKO, W.; THONE, G. Formulations of zero-order, pH-dependent, sustained release matrix systems by ionotropic gelation of alginate-containing mixtures. **Drug development and Industrial Pharmacy**, v. 37, n. 2, p. 216-224, 2011.

MOUSTAFINE, R. I.; KABANOVA, T. V.; KEMENOVA, V. A.; MOOTER, G. V. Characteristics of Interpolyelectrolyte complexes of Eudragit® E 100 with Eudragit® L 100. **Journal of Controlled Release**, v. 103, p. 191-198, 2005.

MOUSTAFINE, R. I.; MARGULIS, E. B.; SIBGATULLINA, L.; KEMENOVA, V. A.; MOOTER, G. V. D. Comparative evaluation of interpolyelectrolyte complexes of chitosan with Eudragit® L 100 and Eudragit® L 100-55 as potential carriers for oral controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 215-225, 2008.

MOUSTAFINE, R. I.; ZAHAROV, I. M.; KEMENOVA, V. A. Physicochemical characterization and release properties of Eudragit® EPO/Eudragit® L 100-55 interpolyelectrolyte complexes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63, p. 26-36, 2006.

NIKGHALB, L. A.; SINGH, G.; SINGH, G.; KAHKESHAN, K. F. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 10, p. 170-175, 2012.

NISHINO, Y.; KUBOTA, A.; KANAZAWA, T.; TAKASHIMA, Y.; OZEKI, T.; OKADA, H. Improved Intestinal Absorption of a Poorly Water-Soluble oral Drug Using Mannitol Microparticles Containing a Nanosolid Drug Dispersion. **Journal, of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 11, 2012.

NOTAS, G.; PELEKANOU, V.; KAMPA, M.; ALEXAKIS, K.; SFAKIANAKIS, S.; LALLOTIS, A.; ASKOXILAKIS, J.; TSENTELIEROU, E.; TZARDI, M.; TSAPIS, A.; CASTANAS, E. Tamoxifen induces a pluripotency signature in breast cancer cells and human tumors. **Molecular Oncology**, v. 9, p. 1744-1759, 2015.

OLIVEIRA, S. S. M. **Nanopartículas de PLA e PLA-PEG contendo tamoxifeno: preparação, caracterização e avaliação in vitro e in vivo.** 2014. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo. 2014.

ONITILO, A.; DOI, S. A. R.; ENGEL, J. M.; GLURICH, I.; JOHNSON, J.; BERG, R. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer: A population- based experience. **Thrombosis Research**, v. 130, p. 27-31, 2012.

PAN, H. J.; CHANG, H. T.; LEE, C. H. Association between tamoxifen treatment and the development of different stages of nonalcoholic fatty liver disease among breast cancer patients. **Journal of the Formosan Medical Association**, p. 1-7, 2015.

PATEL, B. B.; PATEL, J. K.; CHAKRABORTHY, S.; SHUKLA, D. Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, p. 352-365, 2015.

PARIKN, T. GUPTA, S. S.; MEENA, A. M.; SERAJUDDIN, A. T. M. Investigation of thermal and viscoelastic properties of polymers relevant to hot melt extrusion- III: Polymethacrylates and polymethacrylic acid based polymers. **International Pharmaceutical**, v. 5, n. 1, 2014.

PEIXOTO, R. C. A. P. **Avaliação toxicológica e antitumoral do tratamento sistêmico com citrato de ródio (II) livre e associado a nanopartículas de maghemita em modelo experimental de câncer de mama**. Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular)- Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

PINARDAG. F. E. **Modified Acrylic Hydrogels as Controlled Release Systems**. 2006. 98f. Dissertation (Master of Science Chemistry), Middle East Technical University. 2006.

PRIEMEL, P. A.; LAITINEM, R.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; STRACHAM, C. J. *In situ* amorphisation of indomethacin with Eudragit® E during dissolution. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, p. 1259-1265, 2013.

PUNCOCHOVA, K.; VUKOSAVLJEVIC, B.; HANUS, J.; BERANEK, J.; WINDBERGS, M.; STEPANEK. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2016.

QUINTEROS, D. A.; RIGO, V. R.; KAIRUZ, A. F. J.; OLIVEIRA, M. E.; MANZO, H. R.; ALLEMANDI, D. A. Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E 100) and anionic drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 33, p. 72-79, 2008.

RAMESH, K.; CHANDRA, S. B.; KHADGAPATHI, P.; BHIKSHAPATHI, D. V. R. N.; RENUKA, K. Development, characterization and in vivo evaluation of Tolvaptan solid dispersions via solvent evaporation technique. **International Journal of Drug Delivery**, v. 7, p. 32-43, 2015.



RIBEIRO, Joana Inácio Ribeiro. **Carcinoma da Mama: Estado-da-arte**. 2014. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, Portugal, 2014.

RIBEIRO, M. P. C.; SANTOS, A. E.; CUSTÓDIO, J. B. A. Rethinking tamoxifen in the management of melanoma: New answers for na old question. **European Journal of Pharmacology**, v. 764, p. 372-378, 2015.

RIGO, M. V. R.; OLIVEIRA, M. E.; RUBIO, M.; MANZO, R. H. Enhanced intestinal permeability and oral bioavailability of enalapril maleate upon complexation with the cationic polymethacrylate Eudragit E 100. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, p. 1-11, 2014.

RODRIGUEZ, G. F.; ADURIZ, I. G. Laboratorios Farmaceuticos Rovi S. S. Pharmaceutical Forms for the Release of Active Compounds. Int. Cl. A61k 31/715. US 2012/0022020 A1. 26, jan., 2012.

RONGTHONG, T.; SUNGTHONGJEEN, S.; SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; PONGJANYAKUL, T. Quaternary polymethacrylate- magnesium aluminum silicate films: Water uptake kinetics and film permeability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 490, p. 165-172, 2015.

RONGTHONG, T.; SUNGTHONGJEEN, S.; SIEPMANN, J.; PONGJANYAKUL, T. Quaternary polymethacrylate-magnesium aluminum silicate films: Molecular interactions mechanical properties and tackiness. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 458, p. 57-64, 2013.

ROSA, F. E. **Perfil da expressão gênica na predição fenotípica dos carcinomas mamários**. 2007. 218f. Tese (Doutorado em Genética)- Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botocatu, São Paulo, 2007.

RUELA, A. L. M.; ARAUJO, M. B.; PEREIRA, G. R. Desenvolvimento de um teste de Dissolução para comprimidos de Nimesulida em Meio que assegure Condições Sink. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 5, p. 661-7, 2009.

SÁ, S. I.; FONSECA, B. M.; TEIXEIRA, N.; MADEIRA, M. D. Induction and subcellular redistribution of progesterone receptor A and B by tamoxifen in the hypothalamic ventromedial neurons of Young adult female Wistar rats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 420, p. 1-10, 2016.

SANTOS, T. M. M. **Preparação e Caracterização de partículas de Eudragit® L 100 contendo nifedipino e comparação de parâmetros cinéticos com cápsulas comerciais de nifedipino**. 2013. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Juazeiro, Bahia, 2013.

SARODE, A. I.; WANG, P.; OBARA, S.; WORTHEN, D. R. Supersaturation, nucleation, and crystal growth during single and biphasic dissolution of amorphous solid dispersions: Polymer effects and implications for oral bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, p. 351-360, 2014.

SAUER, D.; ZHENG, W.; COOTS, L. B.; MCGINITY, J. W. Influence of processing parameters and formulation factors on the drug release from tablets powder-coated with Eudragit® L 100- 55. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, p. 464-475, 2007.

SAUER, D. **An investigation of Formulation Factors and Processing Parameters for the Powder-Coating of Tablets**. 2008. 218 f. Thesis (Doctor of Philosophy), University of Texas at Austin. 2008.

SCHULTINK, A. H. M. V.; ZWART, W.; LINN, S. C.; BIJNEN, J.; HUITEMA, A. D. R. Effects of pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 54, p. 797-810, 2015.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, p. 866-872, 1961.

SHAKER, D. S.; GHORAB, M. K.; TEIAMA, M. S. Comparative Studies on Dissolution and Bioavailability of Tamoxifen Citrate Loaded Binary and Ternary Solid Dispersions. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 2, 2014.

SHAKER, D. S.; SHAKER, A. M.; HANAFY, M. S. Cellular uptake, cytotoxicity and *in-vivo* evaluation of Tamoxifen citrate loaded niosomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 493, p. 285-294, 2015.

SHETE, H.; PATRAVALE, V. Long chain lipid based tamoxifen NLC. Part I: Preformulation studies, formulation development and physicochemical characterization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 454, p. 573-583, 2013.

SIEGEL, R. A.; RATHBONE, M. J. Overview of Controlled Release Mechanisms. **Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery**, 2012.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Polymer blends for controlled release coatings. **Journal of Controlled release**, v. 125, p. 1-15, 2008.

SILVA, R. L.; VOLPATO, N. M. Meios par dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, 2002.

SINGH, J.; MANPREET, W.; HARIKUMAR, S. L. Solubility Enhancement by Solid Dispersion Method: A Review. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v. 3, n. 5, p. 148-155, 2013.

SINGH, S.; BAGHEL, R. S.; YADAV, L. A review on solid dispersion. **International Journal of Pharmacy & Life Sciences**, v. 2, n. 9, 2011.

SINGH, A.; MOOTER, G. V. D. Spray drying formulation of amorphous solid dispersion. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2015.

SHIVAKUMAR, H. N.; DESAI, B. G.; DESHMUKH, G. Design and Optimization of Diclofenac Sodium Controlled Release Solid Dispersions by Response Surface Methodology. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2008.

SON, Y. J.; KIM, Y.; KIM, W. J.; JEONG, S. Y.; YOO, H. S. Antibacterial Nanofibrous Mats Composed of Eudragit For pH-dependent dissolution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, p. 2611-2618, 2015.

SOUSA, L. A.; EDENS, S. M. R.; STEPHENSON, G. A.; TAYLOR, L. S. Supersaturation Potential of Salt, Co-Crystal, and Amorphous Forms of a Model Weak Base. **Crystal Growth & Design**, v. 16, p. 737-748, 2016.

SPEYBROECK, M. V.; MOLS, R.; MELLAERTS, R.; THI, T. D.; MARTENS, J. A.; HUMBEECK, V. J.; ANNAERT, P.; MOOTER, G. V. D.; AUGUSTIJNS, P. Combined use of ordered mesoporous sílica and precipitation inhibitors for improved oral absorption of the poorly soluble weak base itraconazole. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, p. 354-365, 2010 b.

SPEYBROECK, V. M.; MELLAERTS, R.; MOLS R.; THI, T. D.; MARTENS, J. A.; HUMBEECK, J. V.; ANNAERT, P.; MOOTER, G. V. D.; AUGUSTIJNS, P. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous sílica. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, p. 623-630, 2010a.

SUN, D. D.; LEE, P. I. EVOLUTION OF Supersaturation of Amorphous Pharmaceuticals: The effect of Rate of Supersaturation Generation. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, p. 4330-4346, 2013.

SUN, D. D.; LEE, P. I. Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in médium-soluble and médium- insoluble carriers. **Journal of Controlled Release**, v. 211, p. 85-93, 2015 b.

SUN, D. D.; LEE, P. I.; Haste Makes Waste: The Interplay Between Dissolution and Precipitation of Supersaturatin Formulations. **The AAPS Journal**, 2015 a.

SUN, M.; WU, C.; FU, Q.; DI, D.; KUANG, X.; WANG, C.; HE, Z.; JIAN, W.; SUN, J. Solvent-shift Strategy to identify Suitable polymers to inhibit humidity-induced solid-state crystallization of lacidipine amorphous Solid Dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, 2016.

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.

TIWARI, R.; SRIVASTAVA, B.; TIWARI, G.; TIWARI, G.; RAI. Extended release promethazine HCl using acrylic polymers by freeze-drying and spray-drying techniques: formulation considerations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 4, 2009.

VASCONCELOS, T.; MARQUES, S.; NEVES, J.; SARMENTO, B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**., 2016.

VIANA, O. V. **Uso do Tamoxifeno no Tratamento do câncer de Mama**. Trabalho de Conclusão de Curso. 2007. 53 f. Centro Universitário das Faculdade Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

VIER, N.V. **Otimização de Sistemas multiparticulados de Quitosana-Alginato para liberação colônica de fármacos**. 2008. 165 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí. 2008.

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

WULFF, R.; LEOPOLD, C. S. Coatings from blends of Eudragit® RL and L 55: A novel approach in pH-controlled drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 47, n. 6, p. 78-87, 2014.

WULFF, R.; RAPPEN, G. M.; KOZIOLEK, M.; GARBACZ, G.; LEOPOLD, C. S. Controlled release of acidic drugs in compendial and physiological hydrogen carbonate buffer from polymer blend- coated oral solid dosage forms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 77, p. 246-253, 2015.

YOULDEN, D. R.; CRAMB, S. M.; DUNN, N. A. M.; MULLER, M. J.; PYKE, C. M.; BAADE, P. D. The descriptive epidemiology of female breast cancer: An international comparison of screening, incidence, survival and mortality. **Cancer Epidemiology**, v. 36, p. 237-248, 2012.

ZDENKOWSKI, N.; BUTOW, P.; TESSON, S.; BOYLE, F. A systematic review of decision AIDS for patients making a decision about treatment for early breast cancer. **The Breast**, v. 26, p.31-45, 2016.