



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

GABRIEL VICTOR BATISTA LEITE

DISPERSÕES SÓLIDAS DE EXTRATOS VEGETAIS: uma revisão sistemática

Recife

2024

GABRIEL VICTOR BATISTA LEITE

DISPERSÕES SÓLIDAS DE EXTRATOS VEGETAIS: uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para a
obtenção do título de bacharel em
Farmácia

Orientador: Prof. Dr Luiz Alberto Lira Soares

Coorientador (a): Dra Janaina Carla Barbosa Machado

Recife

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Leite , Gabriel Victor Batista Leite.

DISPERSÕES SÓLIDAS DE EXTRATOS VEGETAIS: uma revisão
sistemática / Gabriel Victor Batista Leite Leite . - Recife, 2024.

51 p. : il., tab.

Orientador(a): Luiz Alberto Lira Soares Soares

Coorientador(a): Janaina Carla Barbosa Machado Machado

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Tecnologia farmacêutica.. 2. Fitoterápicos. 3. Plantas medicinais; . 4.
Biodisponibilidade oral; . 5. Dispersões sólidas. I. Soares, Luiz Alberto Lira
Soares. (Orientação). II. Machado, Janaina Carla Barbosa Machado.
(Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

GABRIEL VICTOR BATISTA LEITE

DISPERSÕES SÓLIDAS DE EXTRATOS VEGETAIS: uma revisão sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para a
obtenção do título de bacharel em
Farmácia

Aprovado em: 10/12/2024

BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente

LUIZ ALBERTO LIRA SOARES

Data: 12/12/2025 11:08:20-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr Luiz Alberto Lira Soares

Universidade Federal de Pernambuco



Documento assinado digitalmente

THAINA DOS SANTOS DANTAS

Data: 05/12/2025 05:24:54-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Thainá dos Santos Dantas

Universidade Federal de Pernambuco



Documento assinado digitalmente

VANESSA DA SILVA LUNA

Data: 10/12/2025 09:17:17-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Vanessa da Silva Luna

Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho à minha tia Geliane Baracho, uma das mulheres mais fortes da minha família, com quem tive a honra e o prazer de conhecer e conviver, que veio a falecer este ano, após cinco anos na luta contra a ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica). A minha tia descobriu o diagnóstico no início da minha graduação, em 2019, e não se deixou vencer pela doença. Concluiu o mestrado, mesmo estando doente, e para mim foi sinónimo de determinação, resistência, luta e resiliência. Mesmo com a doença, mostrou-nos a alegria de viver. A sua luta não foi em vão: foi um exemplo para todos os que a conheciam, incluindo a nossa família. A senhora continua a viver nos nossos corações e nunca será esquecida. Te amo, tia Gel.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer a Deus na sua Santíssima Trindade e a Nossa Senhora por me concederem sabedoria, por me iluminarem e por me fortalecerem em todos os momentos difíceis da minha graduação. Agradeço por cativarem no meu coração propósitos de vida que fazem valer a pena, enquanto cidadão, cristão e profissional.

Agradeço aos meus pais, Conceição de Fátima e Augusto César, a quem sou eternamente grato por todo o amor, apoio incondicional e por serem os meus maiores incentivadores, por partilharem os meus sonhos e por nunca pouparem esforços para a minha formação educacional, profissional e pessoal.

Aos meus avós, Janete Batista, Maria do Carmo e Erico Leite e familiares em especial o meu irmão Guilherme e minha tia Flávia, por serem meus maiores exemplos de vida e por sempre estarem e se fazerem presentes, por me impulsionarem a ser uma pessoa melhor.

Aos meus amigos, do colégio Adventista, do GP Aurora, do CN1000, da graduação, da Paróquia de Casa Forte (Cristo Forte, Acolhida, Samaritanos, Éfata, EAC, EJC, Patota e Segregação) agradeço por todo o carinho recebido, por cada momento que partilhámos, por todas as risadas que demos juntos e por sempre estarem do meu lado nos momentos em que precisei que me escutassem e me apoiassem.

Agradeço a todos os meus colegas de trabalho do Núcleo de Desenvolvimento Analítico e Tecnológico de Fitoterápicos (NUDATEF), que se tornou minha segunda casa desde o meu 2º período da faculdade. Agradeço por cada troca de conhecimentos, pois foi lá que adquiri a maior parte dos conhecimentos adquiridos durante a graduação. Agradeço também os abraços, sorrisos e momentos de descontração, que foram essenciais para a realização deste trabalho. Gostaria de agradecer, em particular, aos meus orientadores, Luiz Alberto Lira Soares, Magda Rhayana Assunção Ferreira e a Janaina Carla Barbosa Machado, que me acompanharam durante todas as minhas iniciações científicas.

A todos vocês, minha mais profunda gratidão, pois sem o apoio de todos, não teria sido possível.

RESUMO

Nos últimos anos, as plantas e seus extratos têm sido amplamente utilizados nas áreas médica e de saúde. No entanto, para que as substâncias presentes nesses extratos exerçam ação terapêutica no organismo, é fundamental que possuam biodisponibilidade oral, frequentemente limitada pela baixa solubilidade em água, o que dificulta seu processo de absorção. Nesse contexto, as dispersões sólidas emergem como uma estratégia promissora, utilizando matrizes poliméricas para promover o aumento da solubilidade e, conseqüentemente, da biodisponibilidade oral. Neste contexto, o objetivo principal deste estudo foi analisar as evidências científicas sobre as dispersões sólidas de extratos vegetais e suas principais aplicações. A metodologia adotada foi uma revisão sistemática da literatura, que explorou bases de dados científicas relevantes como "ScienceDirect", a "PUBMED" e a "Biblioteca Virtual em Saúde". Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 19 artigos para análise e discussão dos resultados. Os resultados indicam que as dispersões sólidas são formulações promissoras, capazes de incrementar a solubilidade e a biodisponibilidade oral dos extratos vegetais, resultando em maior eficácia nas atividades biológicas em que são aplicadas.

Palavras-chave: Biodisponibilidade oral; Fitoterápicos; Plantas medicinais; Tecnologia Farmacêutica.

ABSTRACT

In recent years, plants and their extracts have been widely used in the medical and health fields. However, for the substances present in these extracts to exert therapeutic action in the body, it is essential that they possess oral bioavailability, which is often limited by low water solubility, hindering their absorption process. In this context, solid dispersions emerge as a promising strategy, utilizing polymeric matrices to enhance solubility and, consequently, oral bioavailability. The main objective of this study was to analyze the scientific evidence on solid dispersions of plant extracts and their main applications. The adopted methodology was a systematic literature review, exploring relevant scientific databases such as ScienceDirect, PubMed, and the Virtual Health Library. After applying inclusion and exclusion criteria, 19 articles were selected for analysis and discussion of the results. The findings indicate that solid dispersions are promising formulations capable of increasing the solubility and oral bioavailability of plant extracts, resulting in greater efficacy in the biological activities in which they are applied.

Keywords: Oral bioavailability; Phytotherapeutics; Medicinal plants; Pharmaceutical technology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Objetivos	11
1.1.1. Objetivo geral	11
1.1.2. Objetivo específico	11
2. REFERENCIAL TEORICO	12
2.1. Plantas medicinais	12
2.2. Compostos pouco solúveis	13
2.3. Dispersões sólidas	14
3. METODOLOGIA	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
4.1. Contextualização das dispersões sólidas a partir de extratos vegetais	21
4.2. Principais métodos de obtenção das dispersões sólidas	27
4.2.1. Método de fusão (melting method)	27
4.2.2. Extrusão por Fusão a quente (Hot Melting-Extrusion - HME)	28
4.2.3. Evaporação de solvente	29
4.2.4. Outros métodos	31
4.3. Principais Formas de caracterização <i>in vitro</i> das dispersões sólidas	33
4.3.1. Difração de raio X	33
4.3.2. Calorimetria diferencial de Varredura	34
4.3.3. Espectroscopia no infravermelho por transformador de Fourier (FTIR)	36
4.3.4. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	37
4.3.5. Dissolução <i>in vitro</i>	38
4.3.6. Solubilidade	41
4.4. Vantagens e desvantagens das Dispersões solidas	42
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
6. REFERENCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais com intuito de tratamento, cura e profilaxia é considerado um dos métodos mais antigos de prática terapêutica da humanidade. (Albiero; Pereira, 2016). A expansão global do mercado de produtos derivados de plantas como fitoterápicos, suplementos alimentares e cosméticos vem aumentando, e cerca de 25% dos fármacos atualmente empregados em países industrializados provêm, direta ou indiretamente, de produtos naturais como a efedrina (*Ephedra sinica*) e a morfina (*Papaver somniferum*) (Yunes; Calixto, 2001). Observa-se que os países detentores de grande biodiversidade têm um importante potencial terapêutico a ser explorado e uma oportunidade de entrar em mercados bilionários, como o farmacêutico.

No Brasil, que é um país com uma rica biodiversidade, e uma extensa variedade e complexidade de biomas, a exploração dessa diversidade da flora brasileira pela indústria farmacêutica têm ocasionado a utilização de compostos químicos de ocorrência natural como princípios ativos em si ou como base para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. Atrelado a esta biodiversidade, está associado às diversas atividades biológicas importantes, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas (Pimentel *et al.*, 2015).

Essas atividades estão comumente associadas à presença de metabólitos secundários, como taninos hidrolisáveis e seus monômeros, flavonoides e vitaminas (Pinheiro *et al.*, 2018). Entretanto, alguns dos compostos responsáveis por essas atividades biológicas apresentam baixa solubilidade em água, como é o caso do ácido elágico, da luteolina e da vitamina E (Alshehri *et al.*, 2020; Shakeel *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2014), o que dificulta a biodisponibilidade oral e, conseqüentemente, sua eficácia terapêutica.

A via oral é a via mais utilizada para a administração porque tem uma boa adesão terapêutica pelo paciente, entretanto, mais de 40% da administração de medicamentos orais tem uma limitação de eficácia terapêutica devido à baixa solubilidade aquosa (Chairuk *et al.*; 2019; Hauss, 2007). A baixa solubilidade aquosa e a absorção oral de fármacos podem ser aumentadas usando técnicas alternativas de fabricação como dispersões sólidas amorfas, complexos de inclusão, modificação molecular (pró-fármaco) e até o emprego de sistemas de carreamento e liberação de fármacos como uso de ciclodextrinas (Perrie; Rades, 2010).

Nesse contexto, as dispersões sólidas (DS) surgem como uma alternativa possível para o incremento da solubilidade principalmente de produtos oriundos de matrizes vegetais pouco solúveis. Por se tratar de produtos de origem natural, que em sua grande maioria necessita de elevadas dosagens do princípio ativo (Alshehri *et al.*, 2020; Aquino *et al.*, 2020; Chairuk *et al.*, 2019), as dispersões sólidas seriam bastante eficientes, pois além de aumentar a solubilidade, podem diminuir a dosagem necessária para atingir o efeito terapêutico.

Sendo assim, a metodologia adotada neste estudo envolveu uma revisão sistemática da literatura com foco nos avanços relacionados as dispersões sólidas de extratos vegetais. A pesquisa foi realizada em bases de dados científicas relevantes, visando identificar e analisar estudos que abordam os principais métodos de obtenção e caracterização das dispersões sólidas, obtidas a partir de diferentes espécies vegetais, de forma a contribuir para a compreensão aprofundada dos novos desenvolvimentos em dispersões sólidas e sua relevância no interesse farmacêutico de sua utilização.

2. Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as evidências científicas disponíveis sobre dispersões sólidas produzidas a partir de extratos vegetais, focando em seus métodos de obtenção, caracterização e efeitos sob a solubilidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Contextualizar dispersões sólidas como estratégia para aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade oral de compostos provenientes de extratos vegetais;
- Investigar os principais métodos de obtenção das dispersões sólidas aplicados a extratos vegetais;
- Identificar e descrever as técnicas de caracterização utilizadas para avaliar as dispersões sólidas obtidas;
- Avaliar as vantagens das dispersões sólidas a melhoria das propriedades físico-químicas dos extratos vegetais, bem como seu impacto na eficácia terapêutica;

- Analisar estudos *in vitro* que investigam o desempenho de dispersões sólidas de extratos vegetais, ressaltando seus efeitos biológicos e potencial farmacêutico.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PLANTAS MEDICINAIS

Ao longo dos séculos, produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratar diversas enfermidades, seja de forma tradicional, através do conhecimento das propriedades de determinada espécie, ou seja, passadas de geração a geração, utilizando as espécies como fonte de moléculas bioativas (Piriz *et al.*, 2014). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial utiliza plantas medicinais como primeira opção para os cuidados básicos de saúde, que são definidas como “todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semissintéticos” (Junior; Pinto; Maciel, 2005).

Acredita-se que a origem do conhecimento do homem sobre os benefícios das plantas surgiu na medida em que tentava suprir suas necessidades básicas, por meio de tentativas e observações, isto é, através do empirismo. Os primatas dependiam majoritariamente da natureza para sobreviverem, sendo as plantas medicinais seu principal meio de cura. O registro mais antigo conhecido é o Pen Ts'ao, de 2800 a.C., escrito pelo herborista chinês Shen Numg, na qual descreve o uso de centenas de plantas medicinais na cura de várias doenças. Com isso, entende-se que, com exceção do século XX, toda a história da cura atua em conjunto com as plantas medicinais (Almeida, 2011).

As observações realizadas acerca do uso popular e da eficácia do uso de ervas auxiliam na disseminação das suas ações curativas. As plantas são indicadas pelos efeitos que produzem, ainda que nem todas apresentem o seu efeito elucidado pela ciência (Albiero; Pereira, 2016). De modo geral, as ervas possuem efeito bactericida, anti-inflamatório, analgésico, antialérgico, antioxidante, adstringente (Do Monte; Silva; Santos, 2018). Além disso, muitas das plantas são ingeridas através de chás, por exemplo, para atuação na via sistêmica (Piriz *et al.*, 2014). Todavia, as supostas propriedades farmacológicas anunciadas não apresentam teor científico por não

terem sido investigadas, ou por não terem tido suas ações farmacológicas comprovadas (Junior; Pinto; Maciel, 2005).

Embora as plantas medicinais já estejam incluídas como parte da cultura popular brasileira, atualmente está ocorrendo uma valorização das terapias naturais, como recursos alternativos às práticas tradicionais institucionalizadas (Teixeira; Nogueira, 2005). Dessa forma, nos últimos anos, o Ministério da Saúde, estimula a introdução das práticas complementares de cuidado no Sistema Único de Saúde. Destaca-se a implementação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC). Todas com o objetivo de estimular o uso das práticas complementares e às plantas medicinais, para os cuidados com a saúde, com segurança e eficácia (Piriz *et al.*, 2014). Além disso, as ações com plantas medicinais ocorrem na Estratégia Saúde da Família (ESF), na qual as ações de fitoterapia proporcionam o fortalecimento mútuo entre usuários e comunidade com as equipes (Albiero; Pereira, 2016).

3.2 COMPOSTOS DE BAIXA SOLUBILIDADE

Mais de 25% das novas moléculas com potencial terapêutico apresentam problemas de solubilidade e dissolução (Brikiaris *et al.*, 2005). Como é o caso de alguns compostos advindos de origem natural como o ácido elágico, a luteolina e a vitamina E (Alfei *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2014; Shakeel *et al.*, 2018).

A luteolina pertence ao grupo flavona dos flavonóides, é um pó cristalino de cor amarela e pode ser encontrado em muitas plantas, incluindo aipo, pimenta, cenoura, cebola, brócolis (Lin *et al.*, 2008; Lim *et al.*, 2013). A luteolina é um importante antioxidante natural que tem potentes efeitos anti cancerígenos tanto em condições *in vitro* quanto *in vivo* (Lin *et al.*, 2008). Plantas ricas em luteolina têm sido usadas na medicina tradicional chinesa para hipertensão, doenças inflamatórias e câncer (Harborne; Williams, 2000). Aplicações terapêuticas para luteolina foram relatadas, mas enfrenta problemas de desenvolvimento de formulação devido à sua baixa solubilidade aquosa (Shakeel *et al.*, 2018).

O ácido elágico é conhecido como um composto polifenólico farmacologicamente ativo de ocorrência natural, encontrado na romã, casca de

carvalho, e alguns frutos como framboesa, amora e morango, é um dos monômeros dos taninos hidrolisáveis juntamente com o ácido gálico, e vai ser a estrutura básica do grupo dos elagitaninos (Ríos *et al.*, 2018). O ácido elágico tem sido associado a uma variedade de benefícios à saúde, muitos deles relacionados ao estresse oxidativo, apresentando algumas atividades como anticâncer, antidiabética, antiinflamatória, antioxidante, cardioprotetora, neuroprotetora e hepatoprotetora (Sharifi-Rad, 2022). Entretanto, um dos principais problemas relacionados ao ácido elágico é porque o mesmo apresenta baixa solubilidade em água e baixa biodisponibilidade (Alfei *et al.*, 2019; Bala *et al.*, 2006).

“Vitamina E” é o termo coletivo para quatro tocoferóis (α -, β -, γ - e δ -tocoferóis) e quatro tocotrienóis (α -, β -, γ - e δ -tocotrienóis) encontrados nos alimentos. Essas formas têm atividades antioxidantes, mas não podem ser interconvertidas, e apenas o α -tocoferol atende às necessidades humanas de “vitamina E” (Lee; Han, 2018). As principais fontes de vitamina E são as nozes e óleos vegetais (Lee *et al.*, 2022), e é uma potencial terapia adjuvante para vários distúrbios devido às suas excelentes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Wong *et al.*, 2017). Sua baixa solubilidade em água é devido sua extensa cadeia carbônica (Zaffarin *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2014).

Atualmente, um dos principais desafios enfrentados pela indústria farmacêutica é a aplicação de estratégias eficazes para aprimorar a solubilidade de fármacos e compostos pouco solúveis (Ohara *et al.*, 2005; Vippagunta *et al.*, 2007). Nesse contexto, as dispersões sólidas emergem como uma alternativa promissora para superar essa limitação.

1.1. Dispersões sólidas

Dispersão sólida é a dispersão de um ou mais ingredientes ativos em uma matriz transportadora inerte no estado sólido preparada pelo método de fusão (fusão), solvente ou fusão-solvente (Chiou; Riegelman, 1969). Elas vêm sendo empregadas para aumentar a solubilidade de compostos pouco solúveis em água, como drogas do sistema de classificação biofarmacêutica classe II e IV, utilizando uma matriz polimérica de várias origens (Tekade; Yadav, 2020).

A técnica das dispersões sólidas é considerada uma das melhores formas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis (Almeida, 2009). Esse bom

resultado pode ser justificado pela capacidade de distribuição do fármaco ao nível molecular e pela ausência de cristal que concedem uma solução supersaturada (Alonzo *et al.*, 2011). As dispersões vão ser classificadas em gerações, sendo as de primeira geração destinada ao emprego de carreadores cristalinos; a segunda geração é atribuída ao emprego de carreadores amorfos, polímeros; a terceira geração surgiu com a adição de surfactante ou com polímero com ação surfactante. Uma quarta geração foi adicionada abrangendo a dispersão sólida de liberação controlada (Vasconcelos; Sarmeto; Costa, 2007; Vo; Park; Lee, 2013).

Diversos métodos podem ser utilizados para a produção de dispersões como: estratificação de grânulos de leito fluidizado, secagem por aspersão, extrusão por fusão, evaporação do solvente, granulação úmida (Bhujbal *et al.*, 2021).

Dentre as vantagens das dispersões sólidas está a redução do tamanho das partículas que consequentemente aumenta a área de superfície, sendo um fator favorável à dissolução, além de que os carreadores poliméricos aumentam a molhabilidade (Sales *et al.*, 2018).

2. METODOLOGIA

A pesquisa sistemática de análise de literatura, conforme delineado por Sampaio e Mancini (2007), representa um método que visa reunir, avaliar e sintetizar todas as evidências disponíveis, de maneira sistemática sobre uma determinada questão de pesquisa, que garante a reprodutibilidade dos resultados. Sendo assim, para o desenvolvimento desse estudo, foi utilizada seguinte pergunta norteadora: Quais as Principais formas de produção e caracterização das dispersões sólidas a partir de extratos vegetais?

A metodologia concebida para esta investigação adotou a estratégia de busca eletrônica de documentos nas bases de dados "ScienceDirect", "PUBMED" e "Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)" até a data de 26 de setembro de 2024. Os termos utilizados no processo de revisão, mediante consulta dos Descritores de Assuntos em Ciências da Saúde (DECS), foram: "solid dispersion" AND "plant extracts".

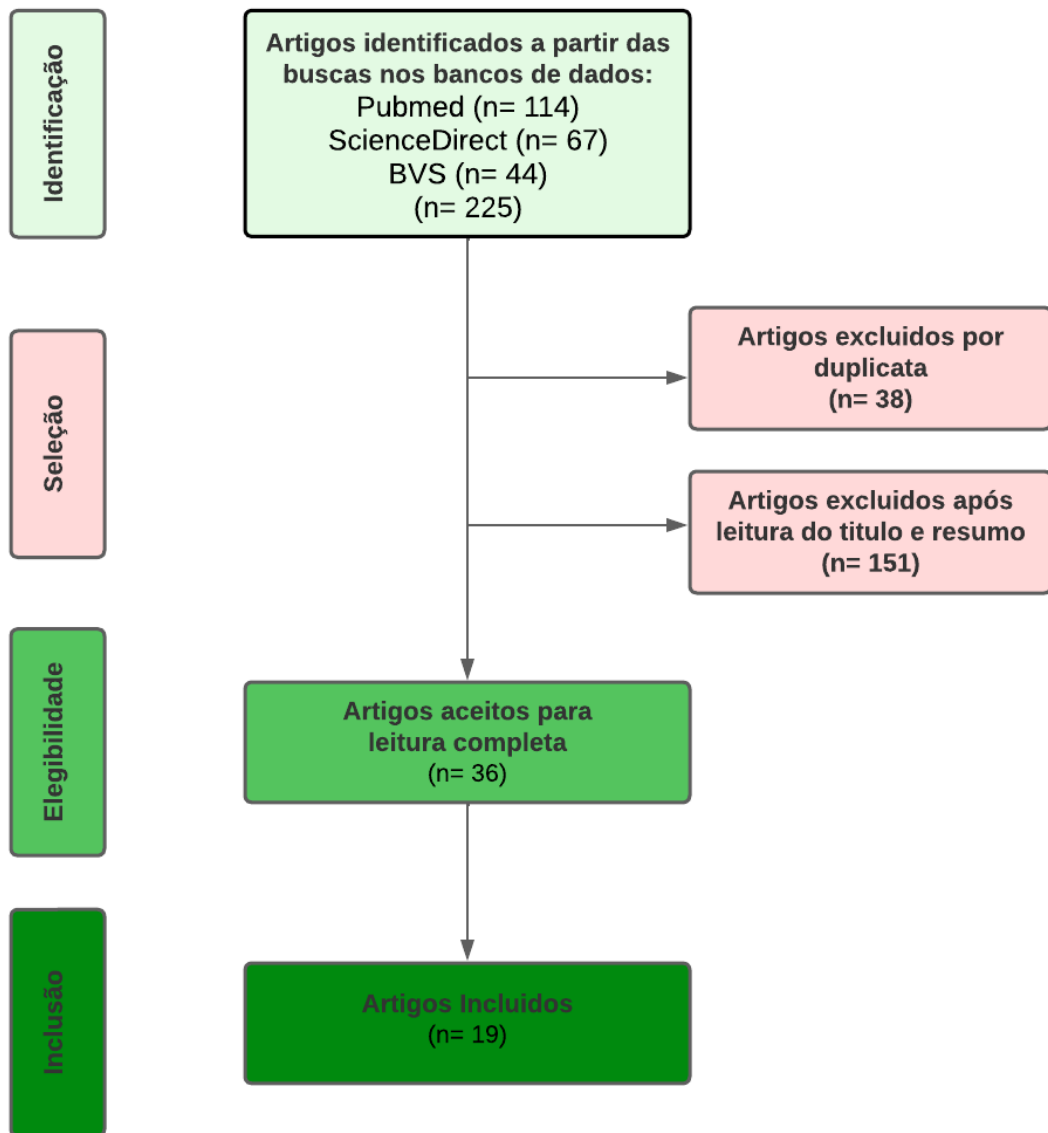
Dentre os critérios escolhidos para seleção dos artigos foram: Artigos originais publicados até a data de 26/03/2024, que foram redigidos na língua inglesa, portuguesa e espanhola, com foco em estudos experimentais *in vitro*, disponíveis em versão completa de maneira gratuita, buscando através de estudos atualizações sobre a produção e o uso de dispersões sólidas contendo extratos vegetais.

Como critérios de exclusão foram adotados os seguintes: artigos que apresentaram fuga do tema proposto, que estão redigidos em outras línguas que não as acima citadas, que trouxeram resultados de teses, dissertações e revisões, devido ao grande tamanho destas publicações, e que estavam duplicados nas bases de dados, ou que estão fora do período sugerido.

A inclusão dos artigos foi determinada em conformidade com os critérios estabelecidos durante o processo de busca. Subsequentemente, uma leitura preliminar dos resumos dos artigos escolhidos foi realizada para incorporar à pesquisa apenas aqueles que atendem aos critérios de elegibilidade.

A Figura 1 abaixo demonstra o fluxograma que descreve os resultados obtidos a partir da estratégia de busca de acordo com os critérios de exclusão e inclusão.

Figura 1 – Fluxograma da Metodologia



Fonte: Autor (2024).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos encontrados após a pesquisa consistiram em 225 dos quais 19 artigos foram selecionados, conforme ilustrado no quadro 01.

Quadro 1: Artigos incluídos na revisão após aplicação dos critérios de seleção

	Título	Objetivo	Autor/Ano
1	Formulation and evaluation of amorphous solid dispersion Boerhaavia diffusa methanolic root extract for improving dissolution properties	Preparar a dispersão sólida amorfa do extrato metanólico do pó da raiz de <i>Boerhaavia diffusa</i> para melhorar suas propriedades de dissolução.	(Bhalodiya <i>et al.</i> , 2021)
2	Amorphous solid dispersion preparation via coprecipitation improves the dissolution, oral bioavailability, and intestinal health enhancement properties of magnolol	Melhorar a solubilidade em água do magnolol por meio da dispersão sólida e investigar seus efeitos em frangos de corte da raça <i>Arbor Acre</i> .	(Cao <i>et al.</i> , 2023)
3	Development of a Solid Dispersion System for Improving the Oral Bioavailability of Resveratrol in Rats	Melhorar a solubilidade, dissolução e absorção oral de resveratrol a partir da incorporação do extrato da casca de uva em um sistema de liberação de dispersão sólida.	(Chang <i>et al.</i> , 2016)
4	Improved solubility, dissolution rate, and oral bioavailability of main biflavonoids from <i>Selaginella doederleinii</i> extract by amorphous solid dispersion	Desenvolver uma nova formulação de administração oral para melhorar as solubilidades, taxas de dissolução e biodisponibilidades orais dos principais ingredientes do extrato de bioflavonóides totais de <i>Selaginella doederleinii</i> pela técnica de dispersão sólida.	(Chen <i>et al.</i> , 2020)
5	Comparative pharmacokinetics and bioavailability studies of quercetin, kaempferol and isorhamnetin after oral administration of Ginkgo biloba extracts, Ginkgo biloba extract phospholipid complexes and Ginkgo biloba extract solid dispersions in rats	Melhorar a biodisponibilidade oral do extrato de <i>Ginkgo biloba</i> através da preparação de complexos fosfolipídicos do extrato de <i>G. biloba</i> e dispersões sólidas do extrato de <i>G. biloba</i> .	(Chen <i>et al.</i> , 2010)
6	Solid dispersion tablets of breviscapine with polyvinylpyrrolidone K30 for improved dissolution and	Preparar comprimidos de dispersão sólida de breviscapina com PVP K30 e avaliar a dissolução e biodisponibilidade	(Cong <i>et al.</i> , 2014)

	bioavailability to commercial breviscapine tablets in beagle dogs	em cães beagle em comparação com comprimidos comerciais de breviscapina.	
7	Preparation of Solid Dispersion of Polygonum Cuspidatum Extract by Hot Melt Extrusion to Enhance Oral Bioavailability of Resveratrol	Melhorar a solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade da dispersão sólida do resveratrol no extrato de <i>Polygonum cuspidatum</i> por extrusão a quente (HME).	(Fan et al., 2023)
8	Enhanced dissolution and bioavailability of biochanin A via the preparation of solid dispersion: in vitro and in vivo evaluation	Melhorar a biodisponibilidade da biochanina A, um bioflavonóide pouco solúvel, por meio da preparação de dispersão sólida usando Solutol®HS15 e HPMC 2910.	(Han; Lee; Lee, 2011)
9	Improvement in antiproliferative activity of <i>Angelica gigas</i> Nakai by solid dispersion formation via hot-melt extrusion and induction of cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells	Melhorar a atividade antiproliferativa de <i>Angelica gigas</i> Nakai por meio da formação de dispersão sólida.	(Jiang et al., 2015)
10	Soluplus-Mediated Diosgenin Amorphous Solid Dispersion with High Solubility and High Stability: Development, Characterization and Oral Bioavailability	Preparar dispersões sólidas amorfas de diosgenina mediadas por Soluplus para melhorar sua solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade.	(Mauer et al., 2020)
11	Ginger Extract-Loaded Solid Dispersion System with Enhanced Oral Absorption and Antihypothermic Action	Potencializar a ação anti-hipotérmica do extrato de gengibre empregando uma abordagem de dispersão sólida.	(Sato et al., 2017)
12	A solid dispersion of Citrus reticulata peel biowaste as an effective antiepileptic: Sustainable approach toward value addition and agro-industrial waste valorisation	Melhorar a solubilidade e a eficácia anticonvulsiva dos flavonóides bioativos da casca de citrus, utilizando uma abordagem de dispersão sólida.	(Sharma et al., 2023)
13	Preparation and antihepatotoxicity activity of Fagonia indica extract and its solid dispersion formulation	Avaliar e comparar a atividade anti-hepatotoxicidade do extrato de <i>Fagonia indica</i> e sua formulação de dispersão sólida contra a hepatotoxicidade induzida por paracetamol em ratos.	(Shehab et al., 2020)
14	In vitro evaluation and pharmacokinetics in dogs of solid dispersion pellets containing Silybum	Produzir a dispersão sólida de um extrato de <i>Silybum marianum</i> pouco solúvel em água, preparada por uma técnica de	(Sun et al., 2008)

	marianum extract prepared by fluid-bed coating	revestimento de leito fluidizado e Avaliação in vitro e farmacocinética em cães.	
15	Solid dispersions of quercetin-PEG matrices: Miscibility prediction, preparation and characterization	Formular dispersões sólidas de quercetina com matrizes hidrofílicas de polietilenoglicol, utilizando o método de mistura por fusão, para melhorar a dissolução e a atividade antioxidante da quercetina.	(Van Hecke; Benali, 2022)
16	Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of Ginkgo biloba extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion	Melhorar a taxa de dissolução e a biodisponibilidade oral do extrato de <i>Ginkgo biloba</i> através da preparação de dispersões sólidas do extrato de <i>G. biloba</i> via extrusão por fusão a quente.	(Wang <i>et al.</i> , 2014)
17	Raft-forming gastro-retentive formulations based on Centella asiatica extract-solid dispersions for gastric ulcer treatment	Desenvolver e caracterizar sistemas formadores de jangadas incorporando o GR-SD, a fim de prolongar a liberação dos compostos glicosídeos, melhorando assim o tratamento das úlceras gástricas.	(Wannasarit <i>et al.</i> , 2019)
18	Strategies for Improving Healing of the Gastric Epithelium Using Oral Solid Dispersions Loaded with Pentacyclic Triterpene-Rich Centella Extract	Melhorar a solubilidade dos glicosídeos e das agliconas contidas nos extratos de <i>C. asiatica</i> ricos em triterpeno pentacíclico	(Wannasarit <i>et al.</i> , 2019)
19	Enhancement of solubility and dissolution rate of cryptotanshinone, tanshinone I and tanshinone IIA extracted from Salvia miltiorrhiza	Melhorar a solubilidade das três principais tanshinonas criando dispersões sólidas usando dois polímeros transportadores diferentes, PVP K-30 e poloxâmero 407, e comparando seu desempenho com comprimidos comerciais do extrato de <i>Salvia miltiorrhiza</i> .	(Yu <i>et al.</i> , 2012)

Fonte: Autor, 2024

4.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS A PARTIR DE EXTRATOS VEGETAIS

Nos últimos anos, diversas plantas empregadas na medicina tradicional têm sido avaliadas como potenciais candidatas para o desenvolvimento de novos medicamentos. Atualmente, 122 compostos originários de 94 espécies vegetais são utilizados globalmente como fármacos (Shehab *et al.*, 2020). Ainda que faltem mecanismos de ação farmacológica bem estabelecidos e estudos clínicos amplos e rigorosos, os produtos naturais à base de plantas continuam sendo uma fonte valiosa de medicamentos, contribuindo para a prevenção e o tratamento de diversas condições patológicas em aproximadamente 80% da população mundial (Bhalodiya *et al.*, 2021).

Com a crescente utilização global de plantas e seus extratos na medicina e saúde, faz surgir uma questão relevante, sobre a complexidade de composição dos extratos. Já que muitas substâncias bioativas, aquelas responsáveis por apresentar um efeito terapêutico potencial, ao serem aplicadas vão possuir um uso clínico limitado, devido sua baixa solubilidade em água e, conseqüentemente, biodisponibilidade oral inadequada. A baixa biodisponibilidade oral pode ocorrer pela baixa solubilidade em água, mas também pelo rápido metabolismo do composto (Sato *et al.*, 2017; Fan *et al.*, 2023). A via oral para administração de medicamentos é a mais utilizada por motivos de segurança, proteção, econômica, indolor, facilidade de autoadministração, além de ser preferida em doenças que necessitam de tratamento longo. Sendo assim, são demandas atuais, investigar sobre os possíveis sistemas de administração de medicamentos orais para compostos pouco solúveis em água (Chen *et al.*, 2020; Bhalodiya *et al.*, 2021).

Segundo relatado no estudo de Chen *et al.* (2020), as Dispersões Sólidas Amorfas (DSA) são misturas moleculares entre transportadores hidrofílicos e fármacos hidrofóbicos, obtidas sem que ocorram modificações químicas na molécula do fármaco. Essas dispersões apresentam energia potencial superior às formas cristalinas equivalentes, o que resulta em maior solubilidade em comparação aos cristais do mesmo composto. Para a obtenção de DS, é necessário empregar técnicas de fusão, solvente ou fusão-solvente, em vez de simplesmente dispersar fisicamente

o fármaco no transportador sólido. Trata-se de um método simples, eficaz e econômico, amplamente aceito para melhorar a solubilidade e a dissolução de fármacos com baixa solubilidade aquosa. Além disso, a utilização de uma variedade de excipientes e abordagens de formulação permite a entrega bem-sucedida desses medicamentos, expandindo o campo de aplicação das dispersões sólidas.

O aumento da solubilidade, dissolução e maior biodisponibilidade do medicamento em DS são atribuídos a alguns fatores, sendo eles: a molhabilidade do composto é aprimorada devido ao contato direto do medicamento com o polímero hidrofílico, a redução do tamanho das partículas do composto que aumenta a área de superfície das partículas melhorando as taxas de dissolução, o processo de amorfização, pois quando comparado com a forma cristalina, a forma amorfa do material se apresenta com alta energia livre, volume e entalpia, reduzindo assim a energia necessária para quebrar a rede cristalina e aumentando a dissolução, a concentração saturada em torno de partículas pequenas é maior do que em torno de partículas grandes (Cong *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2012; Bhalodiya *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2023).

No estudo realizado por Jiang *et al.* (2015), foi relatado que o gradiente de concentração é o fator determinante para a absorção da maioria dos medicamentos por meio das membranas biológicas, devendo então ser aumentada a dissolução para alcançar uma boa biodisponibilidade. Sendo assim, o aumento da taxa de dissolução da forma amorfa pode fornecer uma concentração de drogas para supersaturação na solução, esse aumento na concentração gastrointestinal pode melhorar a absorção geral dos medicamentos administrados oralmente (Mauer *et al.*, 2020). Portanto, a DS melhora a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, aumentando a taxa de dissolução do fármaco e sua solubilidade saturada nos fluidos gastrointestinais, facilitando a absorção dos compostos (Yu *et al.*, 2012).

4.1.1 Classificação das dispersões sólidas

As DS podem ser classificadas baseadas nos tipos de carreadores utilizados, sendo as DS de primeira geração as dispersões que contêm carreadores cristalinos

de baixo peso molecular (ureia e açúcar). 2ª geração carreadores amorfos, geralmente polímeros (polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, crospovidona). 3ª geração carreadores com atividades superficiais ou propriedades autoemulsificantes, geralmente contém surfactante ou uma mistura de polímero amorfo e surfactante (Gelucire 44/14, poloxamer etc.). A 4ª geração é utilizada para produzir formulações de liberação controlada de fármacos com baixa solubilidade em água, janela terapêutica estreita e meia vida biológica curta (Eudragit® RS, Carbopol®, Soluplus® e etc.) (Shehab *et al.*, 2020). Também existem outras formas de classificação como a baseada no estado físico do composto e da matriz carreadora, misturas eutéticas, dispersões sólidas cristalinas ou amorfas e soluções sólidas (Van Hecke; Benali, 2022).

Outra forma de classificação das DS leva em consideração o estado físico do composto na matriz e a geração da DS, sendo assim as DS da primeira geração que utiliza transportadores cristalinos, foram divididos em (1- dispersão sólida eutética), composto amorfo (2- precipitados amorfos na matriz cristalina) ou estado dissolvido molecularmente (3- soluções sólidas). Já a segunda geração que faz uso de polímeros amorfos, podendo ser de origem natural ou sintética, foram divididos em, com fármacos na forma cristalina (4- suspensão vítrea), amorfa (5- dispersão sólida amorfa) ou dissolvida molecularmente (6- solução vítrea) (Van Hecke; Benali, 2022).

No Quadro 2 estão presentes as dispersões sólidas que foram formuladas, nos estudos incluídos nesse trabalho, exibindo quais foram os métodos de preparação, o extrato vegetal, fração enriquecida ou a substância bioativa, os polímeros, e os testes de caracterização utilizados nesses trabalhos, além de sintetizar os resultados obtidos de cada um deles.

Quadro 2: Dispersões sólidas encontradas nos estudos pesquisados

	Método de preparação	Extrato vegetal/ fração enriquecida/ substância bioativa	Polímero/ matriz carregadora	Testes realizados para caracterizar as dispersões sólidas	Resultado	Autor/Ano
1	Evaporação de solvente	Extrato de raízes de <i>Boerhaavia diffusa</i> (Linn.)	HPMCAS-L, PVP K-30 e HPMC E-5	Solubilidade, DSC, DRX, FTIR, propriedades de fluxo, dissolução, estabilidade	Melhorou na solubilidade e dissolução, também se apresentou estável por 6 meses	(Bhalodiya <i>et al.</i> , 2021)
2	Coprecipitação antissolvente	Magnolol	Ácido succínico hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS)	DRX, DSC, FTIR, MEV, Dissolução, estabilidade, estudo farmacocinético, desempenho de crescimento e capacidade antioxidante.	Melhorou a dissolução, a biodisponibilidade, houve promoção do crescimento, aumentou os efeitos antioxidantes e estimulou a proliferação de bactérias intestinais benéficas em frangos de corte.	(Cao <i>et al.</i> , 2023)
3	Hot-melt extrusion (HME)	Extrato de casca de uva	Monocaprilato de propilenoglicol (capriol 90), óleo de rícino hidrogenado polioxil 35 (cremophor EL), PEG 6000 e poloxâmero 188,	Solubilidade, MEV, dissolução, estabilidade, conteúdo, variação de peso, tamanho de partícula e estudo farmacocinético.	Melhorou a solubilidade, dissolução e absorção oral.	(Chang <i>et al.</i> , 2016)
4	Evaporação do solvente	Fração acetato de etila do extrato de <i>Selaginella doederleinii</i>	Poloxamer 188, PVP K-30, PEG 4000 e PEG 6000	MEV, DSC, (FTIR), solubilidade, dissolução, estabilidade, estudo farmacocinético e efeito antitumoral	Melhorou a solubilidade, dissolução, biodisponibilidade oral e atividade antitumoral, também apresentaram estabilidade acelerada de 3 meses,	(Chen <i>et al.</i> , 2020)
5	Evaporação de solvente	Extrato de Ginkgo biloba	Poloxâmero-188	DSC, DRX, dissolução e estudo farmacocinético.	Melhorou a dissolução, e biodisponibilidade oral	(Chen <i>et al.</i> , 2010)
6	Evaporação de solvente	Breviscapina	PVP K30, celulose microcristalina e crospovidona	Dissolução, estabilidade e estudo farmacocinético.	Melhorou a dissolução e biodisponibilidade oral.	(Cong <i>et al.</i> , 2014)
7	Hot-melt extrusion (HME)	<i>Polygonum Cuspidatum</i>	EPO, Poloxâmero-188, HPMCAS, Soluplus e PVP VA64	DSC, DRX, FTIR, MEV, dissolução, solubilidade, estabilidade, estudos farmacocinéticos,	Melhorou a solubilidade, dissolução e biodisponibilidade oral	(Fan <i>et al.</i> , 2023)
8	Método de solvente - (retirada a)	Biochanina A (5,7-dihidroxi-4-metoxi-isoflavona)	Solutol®hs15, hpmc 2910, manitol, polietilenoglicol 3400 ,	solubilidade, DRX, dissolução, estabilidade, estudo farmacocinético.	Melhorou a solubilidade dissolução e biodisponibilidade oral.	(Han; Lee; Lee, 2011)

	temperatura ambiente)		povidona k-30, poloxamer 407.			
9	Hot-melt extrusion (HME)	<i>Angelica gigas</i> Nakai (raiz)	Soluplus	Análise de tamanho de partícula, Ensaios de citotoxicidade.	Melhorou o efeito antiproliferativo, através de vários mecanismos diferentes	(Jiang <i>et al.</i> , 2015)
10	Coprecipitação, liofilização, e têmpera por micro-ondas	Diosgenina	Soluplus , HPMC-E30, PVP-K30, Pluronic-F 68, PEG-4000	DSC, FT-IR, MEV, DRX, docking molecular, dissolução, solubilidade, estudo farmacocinético e estabilidade a longo prazo.	Melhorou a solubilidade e biodisponibilidade e alta estabilidade.	(Mauer <i>et al.</i> , 2020)
11	Liofilização	Extrato de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>)	Hidroxipropilcelulose (HPC)	Dissolução, MEV, estudo de estabilidade, absorção oral, Ação anti-hipotérmica	Melhorou a dissolução, a absorção oral e a ação anti-hipotérmica	(Sato <i>et al.</i> , 2017)
12	Secagem por pulverização. (spray dryer)	Extrato etanólico da casca de <i>citrus reticulata</i>	Soluplus®	MEV, FTIR, dissolução, tamanho de partícula, atividade anticonvulsiva.	Melhorou a dissolução e ação anticonvulsiva.	(Sharma <i>et al.</i> , 2023)
13	Evaporação de solvente	Extrato da planta inteira de <i>fagonia indica</i> burm f	PVP k30, PEG 4000, tween 20, brij35	Solubilidade, Distribuição de tamanho de partícula, toxicidade aguda, e atividade anti-hepatotoxicidade.	Melhorou a solubilidade em água e tamanho de partícula e a atividade anti-hepatotoxicidade, mostrando recuperação completa da hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em ratos.	(Shehab <i>et al.</i> , 2020)
14	Leito fluidizado	Extrato de <i>silybum marianum</i>	Polivinilpirrolidona (PVP)	Dissolução, DRX, FTIR, DSC, estabilidade, estudos de biodisponibilidade	apresentaram características in vitro favoráveis e melhorou a biodisponibilidade oral, no teste de estresse foram sensíveis ao calor e umidade extremos, embora não sejam afetados em condições de teste acelerado e de longo prazo.	(Sun <i>et al.</i> , 2008)
15	Método de fusão	Quercetina anidra (pureza 99%)	PEG 1000 , PEG 4000, PEG 6000.	DRX, FTIR, DSC, medição da sorção de vapor de água, dissolução, solubilidade e atividade antioxidante <i>in vitro</i> .	Na DS ocorreu um baixo aumento na taxa de dissolução, sendo a maior taxa de 10%, porém isso é bem melhor do que os resultados obtidos pra quercetina pura e mistura física (<1,6%), toas as DS apresentaram boa atividade antioxidante e/ou sequestrantes de radicais.	(Van Hecke; Benali, 2022)
16	Hot-melt extrusion (HME)	Extrato de <i>Ginkgo biloba</i>	Kollidon® VA64/Kolliphor® RH40 (85:15)	DRX, DSC, FTIR, dissolução e estudo in vivo	Melhora da dissolução e biodisponibilidade oral	(Wang <i>et al.</i> , 2014)

17	Evaporação de solvente	Extrato de centella <i>asiatica</i>	Eudragit® epo	DRX, FTIR, solubilidade, dissolução, incorporação da DS na formulação, caracterização físico-química da formulação, liberação <i>in vitro</i> , cinética de liberação, estudo de estabilidade	Melhorou a solubilidade, dissolução, durante o armazenamento de 6 meses apresentaram-se altamente estáveis, aceleraram o tempo de cicatrização de úlceras gástricas agudas induzidas por indometacina em ratos Wistar.	(Wannasarit <i>et al.</i> , 2019)
18	Evaporação de solvente	Extrato de Centella <i>asiatica</i>	Eudragit® epo , pvp-k30, hidroxipropil-β-cd	DRX, DSC, FTIR, solubilidade, dissolução, estabilidade, Ensaio <i>in vitro</i> de cicatrização de feridas, viabilidade celular.	Melhorou a solubilidade, dissolução, apresentaram estabilidade durante um ano de armazenamento, tiveram uma liberação de mais de 80% do conteúdo em 5 min. promoveu a proliferação de células epiteliais gástricas e o fechamento da ferida em cultura em monocamada.	(Wannasarit <i>et al.</i> , 2019)
19	Evaporação de solvente (retirado com forno a vácuo ou processador de leite fluidizado)	Extrato de <i>Salvia miltiorrhiza</i>	Pvp k-30, poloxâmero 407 , PEG 8000, PEG 3400, β-CD	solubilidade, dissolução e estudo farmacocinético	Melhorou a solubilidade, dissolução e biodisponibilidade, o poloxâmero 407 e o PVP K-30 apresentaram melhor desempenho	(Yu <i>et al.</i> , 2012)

Fonte: Autor, 2024

Legenda: Os termos destacados em **negrito** foram aqueles que apresentaram melhores resultados para a solubilidade, dissolução e biodisponibilidade, quando testados em comparação a outros métodos de preparação ou polímeros/carreadores.

4.1.2 Principais métodos de obtenção das dispersões sólidas

Existem diversos métodos de preparo empregados no desenvolvimento de dispersões sólidas a partir de compostos hidrofóbicos, visando melhorar sua solubilidade aquosa. De modo geral, esses métodos podem ser classificados em: fusão (melting method), extrusão a quente (hot-melt extrusion) e evaporação de solvente (Van Hecke; Benali, 2022). AS DS também podem ser preparadas por outras maneiras como resfriamento rápido do fundido, precipitação de solução transportadora de medicamentos ou por conversão direta de sólidos. Tais abordagens permitem agrupar os métodos em três categorias principais: aqueles que empregam calor, aqueles que utilizam solventes e aqueles baseados em mecanoquímica (Mauer *et al.*, 2020).

A grande quantidade de metodologias que podem ser utilizadas para a preparação de dispersões sólidas foi evidenciada a partir deste levantamento. No que se refere especificamente às dispersões sólidas obtidas a partir de extratos vegetais, o Quadro 2 apresenta as técnicas empregadas pelos artigos analisados neste trabalho. Entre essas metodologias destacam-se: extrusão por fusão a quente, evaporação de solvente, métodos baseados em solvente, co-precipitação antissolvente, liofilização, têmpera por micro-ondas, secagem por pulverização e uso de leito fluidizado.

Cada método a ser utilizado para a preparação das dispersões sólidas a partir de extratos vegetais, precisa considerar uma série de fatores como, as propriedades do extrato vegetal (polaridade, estabilidade térmica, solubilidade), as propriedades do excipiente (compatibilidade com o extrato a capacidade de formar matriz), as características desejadas do produto (tamanho de partícula, taxa de dissolução e a estabilidade) e a escala de produção (pequena, média e grande escala). A depender do método utilizado, o desempenho do produto é modificado de maneira diferente, sendo assim é preciso selecionar de maneira razoável a tecnologia aplicada no processo de fabricação (Mauer *et al.*, 2020)

4.1.3 Método de fusão (melting method)

O método de fusão realizado para a preparação de Dispersões sólidas, utiliza-se da mistura dos componentes ativos e excipientes, onde os transportadores poliméricos são derretidos com o aquecimento a uma temperatura superior à de transição vítrea, e os ingredientes ativos e outros excipientes são incorporados (Chang et al., 2016). O método de fusão a quente permite que ocorra a fusão do extrato e dos transportadores, seguido do processo de resfriamento e solidificação, produzindo um composto com alta área de superfície, utilizando-se de componentes pouco solúveis e transportadores altamente solúveis. (Chang et al., 2016)

A decomposição ou degradação de compostos presentes no extrato como bioflavonoides pode ser induzido pelo processo de preparação por fusão, em consequência ao emprego de temperaturas elevadas no processo de fusão (Chen et al. 2020). Uma vantagem da utilização deste método está no fato dele ser livre de solventes, uma condição importante para que ocorra a formação da dispersão ao utilizar esse método é a miscibilidade do composto hidrofóbico e da matriz na forma fundida, além da termoesabilidade os compostos bioativos e da matriz hidrofílico precisam apresentar estabilidade térmica (Van Hecke; Benali, 2022).

4.1.4 Extrusão por Fusão a quente (Hot Melting-Extrusion - HME)

Atualmente, a técnica de HME demonstra ser uma promissora tecnologia farmacêutica na produção de dispersões sólidas aprimorando a solubilidade de compostos pouco solúveis, (Wang et al., 2014) A HME trata-se de um procedimento contínuo, promissor, sem solventes, adequado para produção industrial, atraindo assim muita atenção para indústria farmacêutica (Fan et al., 2023). No método HME a mistura do composto com os transportadores são aquecidos no barril onde são fundidos e em seguida são forçados a passar através de uma matriz extrusora por um ou mais parafusos para produzir dispersões homogêneas de formato uniforme, e os ingredientes ativos são incorporados em uma matriz polimérica fundida em um estado amorfo através de uma mistura distributiva e dispersiva (Wang et al., 2014).

O painel da extrusora de fusão a quente controla o processo de extrusão contínuo, o extrudado pode ser, moído, misturado, paletizado e impresso em 3D em formas farmacêuticas como filmes, grânulos, cápsulas, comprimidos e outros,

promovendo uma escalabilidade da técnica (Fan *et al.*, 2023). Por se tratar de uma operação que ocorre de maneira contínua, o processamento por HME possui o número de etapas reduzido, encurtando o tempo de produção para obtenção do produto, devido o processamento não necessitar do emprego de água e solventes, etapas de secagem demoradas são dispensáveis e reduz também a poluição ambiental (Wang *et al.*, 2014).

Dois parâmetros que interferem bastante no resultado das dispersões sólidas obtidas pelo método HME são, o tempo de permanência dos materiais no barril, e a velocidade do parafuso que interfere na força de cisalhamento, quando a velocidade do parafuso é muito lenta, o tempo de retenção do material no barril é maior, o que pode absorver mais a energia térmica, mas também perde parte da energia mecânica sob a ação da força de cisalhamento. Paralelamente, para os materiais mais resistente ao calor, um tempo de permanência muito elevado, levará à degradação. Em casos em que o parafuso esteja com alta velocidade, a mistura (excipiente e ativo) pode não ser totalmente derretida e misturada, apresentando uma energia mecânica maior (Fan *et al.*, 2023).

Atualmente diversos produtos comerciais encontram-se disponíveis no mercado, com diferentes ativos, aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), atestam a competência e a eficácia dessa tecnologia (Fan *et al.*, 2023). Há descrições de estudos que utilizaram a HME para produzir DS de medicamentos que utilizam insumo ativo vegetal (Wang *et al.*, 2014). Assim como no método de fusão, a utilização de temperaturas elevadas pode gerar à degradação de fitoconstituintes (Chen *et al.* 2020).

4.1.5 Evaporação de solvente

As preparações de DS realizadas pela evaporação do solvente, se provou um método extremamente eficaz com a capacidade de melhorar a solubilidade, molhabilidade e dissolução dos extratos e compostos, permitindo a alteração da natureza da substância cristalina para estado amorfo, e reduzindo o tamanho das partículas (Wannasarit *et al.* 2019). No método de evaporação do solvente a DS é preparada através da solubilização da mistura física do carreador e do composto em

um solvente orgânico em comum, em seguida ocorre a remoção do solvente por uma técnica de evaporação adequada como rotaevaporação, liofilização, secagem por aspersão, secagem em leito fluidizado. Dos 19 artigos incluídos nesse trabalho, 7 estudos removeram o solvente com o rotaevaporador, 2 estudos utilizaram a liofilização, 2 utilizaram o leito fluidizado 1 estudo utilizou a temperatura ambiente e 1 estudo utilizou a secagem por aspersão através do spray dryer.

Dentre os solventes frequentemente empregados na produção de dispersões sólidas, destacam-se o diclorometano, o metanol, o clorofórmio e a acetona. Apesar de seu uso, mesmo em níveis residuais, há riscos associados à toxicidade, bem como potenciais efeitos nocivos para as pessoas expostas durante o processo de desenvolvimento dessas DS (Cong *et al.*, 2014). Nesse contexto, o método de evaporação de solvente é geralmente preferido quando tanto o composto ativo quanto o transportador são solúveis em um mesmo solvente volátil. Como exemplo, no estudo de Shehab *et al.* (2020) o etanol foi utilizado devido à solubilidade compatível com o extrato vegetal e os excipientes, além de apresentar um perfil de segurança mais favorável em comparação a outros solventes orgânicos.

O método de evaporação por solvente além de ser uma metodologia empregada de maneira alternativa à metodologia de fusão, a fim de evitar a degradação dos compostos pela alta temperaturas como é o caso do estudo de Chen *et al.*, (2020), onde esse método foi utilizado para evitar as degradações dos biflavonóides presentes na fração enriquecida de acetato de etila do extrato de *Selaginella doederleinii*. A técnica de evaporação de solvente também pode ser uma opção para quando os compostos possuírem alto ponto de fusão, pois caso fosse preparado por um método que empregasse calor, seria necessário chegar a uma temperatura muito alta para formular as dispersões sólidas. Essa foi a estratégia utilizada na escolha do método de preparação das DS nos estudos realizados por HAN; LEE; LEE (2011), pois devido ao alto ponto de fusão da biochanina A, por volta de 215 °C, as Dispersões foram preparadas usando a técnica de evaporação do solvente no lugar do método de fusão. Além dos fitoconstituintes essa metodologia também é adequada para fármacos termolábeis.

A seleção de um solvente orgânico comum tanto para o composto quanto para o carreador tende a ser mais simples do que a determinação de um ponto de fusão adequado para o extrato vegetal ou fração enriquecida em conjunto com a matriz

carreadora. Esse método é amplamente estudado e considerado adequado para incorporar tanto extratos vegetais padronizados, baseados em múltiplos constituintes ou frações enriquecidas (Wannasarit et al., 2019, Shehab et al., 2020; Yu *et al.*, 2012), quanto fitoconstituintes isolados (Han; Lee; Lee, 2011, Cong *et al.*, 2014, Cao et al., 2023, Mauer et al., 2020)

2.1.1. 4.1.6 Outros métodos

Em Sato et al. (2017) a técnica de liofilização foi preferível para preparar as DS carreadas com extrato de gengibre, pois não houve indício de degradação significativa ou perda de componentes durante o processo de fabricação, visto que os teores de ingredientes ativos estavam de acordo com os valores teóricos, na micrografia da dispersão foi observado a aparência de um liofilizado típico com poros irregulares, acarretando um possível aumento da dissolução em meio aquoso do extrato. Os poros presentes na estruturada da DS, podem interferir no comportamento de dissolução dos ingredientes ativos de maneira benéfica, uma vez que a área superficial pode ser um dos elementos-chave para regular o comportamento de dissolução.

No estudo de Mauer et al. (2020) a DS produzida pelo processo de liofilização, onde o composto utilizado foi a diosgenina, foi dissolvida em uma mistura de água e etanol a 2%, ocorreu a recristalização do composto durante o processo de liofilização. Quando comparado com outros métodos de obtenção (coprecipitação e têmpera por micro-ondas), utilizando o mesmo composto a DS formada por liofilização teve pouca melhora na biodisponibilidade podendo uma das razões serem devido ao polimorfismo do composto que ainda existia de maneira parcial no estado cristalino.

Para Sharma et al. (2023), o método de preparação de DS precisa ser econômico, evitar a degradação térmica do medicamento além de ser ecologicamente correto, em seus estudos o método de secagem por pulverização utilizando o spray dryer foi a técnica escolhida para o desenvolvimento das dispersões. Sendo um método que necessita de muitas etapas durante o processamento além de exigir o controle de variáveis como temperatura, taxa de atomização, taxa de pulverização e temperatura de entrada e saída do ar. Todas essas variáveis vão interferir no resultado

da DS, determinando o tamanho da partícula, a distribuição do tamanho da partícula além das propriedades de superfície e liberação do material.

A técnica de coprecipitação antissolvente pode ser adequada para o processamento de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e polímeros em DS, esse método emprega o uso de 2 solventes diferentes, no primeiro a mistura do composto com o polímero são solúveis (chamado de solvente), mas no segundo solvente são insolúveis (Chamado de antissolvente). A coprecipitação depende da transição rápida do composto e do polímero de um solvente para o outro, sendo assim fármaco e o transportador são dissolvidos no solvente e então injetados no antissolvente sob agitação, misturados e imediatamente precipitado (Cao *et al.* 2023). A rápida mudança de solubilidade força a nucleação e o crescimento de partículas mistas do fármaco e do transportador, resultando em uma dispersão sólida. Comparando com procedimentos mais costumeiros, esse método é vantajoso por se tratar de uma técnica simples, de fácil operação e possui um baixo custo envolvido, sendo condições que favorecem sua utilização em produções industriais (Cao *et al.* 2023)

No trabalho realizado por Cao et al. (2023) para a obtenção das DS, o magnolol e HPMCAS foram codissolvidos em diferentes proporções utilizando como solvente a dimetilformamida (DMF), e a solução foi injetada sob agitação em uma solução de HCL 0,1 N utilizado como antissolvente pra obter o precipitado, que foi filtrado, lavado com HCL 0,1 N e seco em um secador de freezer. A maioria dos materiais amorfos tende a recristalizar durante o armazenamento, entretanto, os resultados de estabilidade da DS preparada por coprecipitação antissolvente, mostraram que o magnolol continuou no estado amorfo por cerca de 270 dias (Cao *et al.* 2023).

Sun et al. (2008) preparou uma DS contendo polivinilpirrolidona (PVP) e um extrato de *Silybum marianum*, que possui baixa solubilidade em água, utilizando a técnica de revestimento de leito fluidizado depositando em pellets não pares, que apresentaram um ganho de peso de 90%. A avaliação das DS formadas por leito fluidizado produziram pellets com fluidez, friabilidade e uniformidade do conteúdo do fármaco aceitáveis e dissolução *in vitro* significativamente aumentada, sendo uma técnica com alta eficiência e reprodutível. Os pellets de DS apresentavam formato esférico, no entanto com superfície rugosa, a rugosidade da superfície não pode ser

considerada uma falha no processo de revestimento do pellet, pois a rugosidade pode beneficiar a dissolução.

4.2 PRINCIPAIS FORMAS DE CARACTERIZAÇÃO *IN VITRO* DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

É extremamente importante após a obtenção das dispersões sólidas realizar as análises de caracterização, para avaliar como a metodologia utilizada para produzir impactou na amostra, permitindo realizar assim a otimização da metodologia aplicada. sendo assim, diversas são as análises para caracterizar, abaixo são explanados um pouco mais sobre as análises mais utilizadas.

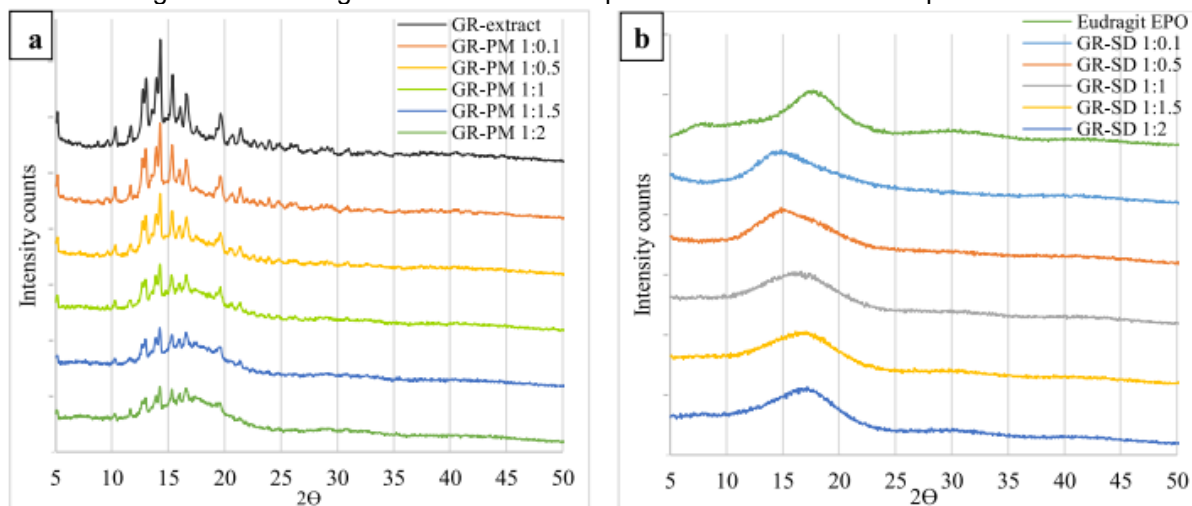
4.2.1 Difração de raio X

A Difração de raio X (DRX), que em inglês é conhecido como powder X-ray diffraction (PXRD), é a principal análise realiza para caracterizar as DS, trata-se de uma análise que permite confirmar se o processo de formação da dispersão ocorreu como deveria. Quando a amostra apresenta picos de difração acentuados, e após a realizado o processo de dispersão, as amostras não exibem pico de formação de cristal, certifica que houve um sucesso no processo de obtenção de dispersões sólidas amorfas (Cao *et al.*, 2023). Ou seja, significa dizer que ocorreu o processo de amorfização, tornando a amostra que estava num estado cristalino e era mais estável, em um estado amorfo/molecular um estado menos instável, favorecendo à sua dissolução e aumentando a sua solubilidade (Cong *et al.*, 2014; Yu *et al.*, 2012; Bhalodiya *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2023).

Na análise por DRX, a cristalinidade do pó é representada no difratograma de raio X através de picos proeminentes característicos com diferentes angulações esses picos podem ser vistos facilmente na Figura 2(a) onde estão apresentados os difratogramas das misturas físicas. Porém quando não houver picos, vai ser observado um "*halo pattern*" ou "padrão halo" com um fundo amplo, assim como no

difratograma das DS expostos na Figura 2 (b), demonstrando que o pó vai se encontrar num estado de natureza amorfa (Wannasari *et al.*, 2019).

Figura 2 – Difrátogramas de raios X em pó de misturas físicas e dispersão sólida



Fonte: Wannasari *et al.* (2019).

Legenda: Difrátograma da análise de DRX de (a) misturas físicas do extrato e Eudragit® EPO (GR-PM) e (b) dispersão sólida do extrato com Eudragit® EPO (GR-SD) em diferentes proporções.

Sendo assim a análise por DRx é capaz de indicar se a solubilidade do composto vai ser aumentada, a partir da alteração da cristalinidade do composto para o estado amorfo, além do efeito solubilizante dos transportadores hidrofílicos (Han; Lee; Lee, 2011). O teste de estabilidade de até 6 meses, que foi realizado para as dispersões elaboradas por Mauer *et al.*, (2020) utilizou as análises por DRX para mostrar as mudanças morfológicas com o tempo, já que dois possíveis problemas com as DS é a possibilidade de cristalização de drogas amorfas durante o armazenamento e o efeito da água na estabilidade do armazenamento que aumenta a fluidez do fármaco promovendo sua cristalização, sendo assim a DRX serviu para comprovar que não houve a recristalização durante o armazenamento de até 6 meses da dispersão.

4.2.2 Calorimetria diferencial de Varredura

A Calorimetria Diferencial por varredura do inglês Differential Scanning Calorimetry (DSC), é uma técnica analítica poderosa utilizada para caracterizar materiais, fornecendo informações sobre suas propriedades térmicas através do

termograma, além de ser empregada para avaliar a condição do material (amorfo/cristalino) na formulação, assim como DRX, uma vez que pode impactar consideravelmente a velocidade de dissolução (Bhalodiya *et al.*, 2021). Essa análise deve ser realizada para o excipiente, o extrato /substância isolada, a mistura física e para as DS.

Nos estudos realizados por Bhalodiya *et al.* (2021), quando analisado o extrato, o termograma apresentou uma grande quantidade de picos endotérmicos e exotérmicos, esses picos ocorreram devido a presença de uma variedade de metabolitos secundários, já que os extratos apresentam multiconstituintes. Nas misturas físicas (MF) para todos os polímeros, foram visualizados picos endotérmicos curtos e agudos indicando que ainda que os fitoconstituintes no extrato ainda eram de natureza cristalina. Já a DS preparada com HPMC E-5, exibiu uma natureza completamente amorfa, pois nenhum pico cristalino acentuado foi observado no termograma.

Em Sun *et al.* (2008), ao realizar a análise por DSC, foi observado que o PVP exibiu um pico endotérmico amplo que variava da temperatura ambiente a 130°C, esse pico indicava a perda de água devido à natureza extremamente hidróscópica dos polímeros de PVP.

Nos estudos de Cao *et al.* (2023), é relatado a capacidade da análise de DSC de avaliar a estabilidade térmica de uma dispersão sólida, identificando a temperatura em que ocorrem eventos como a fusão de excipientes. No termograma da mistura física, foi observado que o pico endotérmico na mesma posição correspondente ao pico do magnolol se tornou pequeno, indicando um derretimento gradual de magnolol no polímero, na DS não foram observados picos endotérmicos, implicando dizer que o Magnolol foi convertido em uma forma amorfa, o que consistia com os resultados obtidos na análise de DRX.

Assim a DSC permite avaliar a estabilidade térmica, identificando a temperatura em que ocorrem eventos como a fusão de excipientes, a degradação do fármaco ou a perda de água, pode detectar polimorfismos de um composto e o conteúdo de umidade em uma amostra. Os resultados da análise de DSC podem ser confirmados com a utilização de outras técnicas como DRX e MEV.

4.2.3 Espectroscopia no infravermelho por transformador de Fourier (FTIR)

A Espectroscopia no infravermelho por transformador de Fourier do inglês Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), através dos espectros é possível determinar as possíveis interações moleculares entre os componentes da DS (Van Hecke; Benali, 2022). Essa técnica se baseia no princípio de que diferentes moléculas absorvem radiação infravermelha em frequências específicas, correspondentes às suas vibrações moleculares características.

Em Sharma et al. (2023), quando analisado o espectro obtido por FTIR das misturas físicas, não foi observado nenhum deslocamento espectral, entre o Soluplus® e o extrato, indicando que não havia interação entre eles, já as DS apresentou um alargamento do pico na região de 3400 cm^{-1} em comparação com o extrato, indicando à possível interação de ligação de hidrogênio entre ambos os componentes, mostrando vibrações características de estiramento de ampla absorção da ligação de hidrogênio em torno de 3400 cm^{-1} .

Ao realizar a análise de FTIR, Chen et al. (2020), observou no espectro um ligeiro deslocamento do pico de pirrolidona na dispersão sólida, devido a formação de complexo ligado a hidrogênio entre PVP K-30 e biflavonóides presentes no extrato, sendo essas ligações parcialmente responsáveis pelo aumento da solubilidade.

Nos resultados da FTIR obtidos por Wannasarit et al. (2019), o espectro de Eudragit® EPO apresentou um pico de alongamento C=O forte característico em 1731 cm^{-1} e C-H alongamento em 2958 cm^{-1} , além disso também apresentou sinal em 2772 e 2823 cm^{-1} que pode ser atribuído aos grupos dimetilamino no polímero, esses sinais também foram evidentes nos espectros das DS, entretanto, a intensidade dessas duas bandas foi reduzida em comparação com Eudragit® EPO, possivelmente devido à interação iônica entre o grupo carboxilato de agliconas ácidas, presentes no extrato, e grupos dimetilamino protonados em Eudragit® EPO.

As forças intermoleculares, incluindo ligações de hidrogênio e interações iônicas, possuem uma função valiosa na garantia da estabilidade de cada molécula do composto na matriz polimérica, e além de fornecerem estabilidade aos medicamentos amorfos, através da inibição da nucleação e da formação de

crescimento de cristais aumentam a solubilidade geral do extrato (Wannasarit *et al.*, 2019).

4.2.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) é uma técnica que permite a obtenção de imagens de alta resolução da superfície de uma amostra sólida, a partir de um feixe de elétrons para interagir com a amostra. A MEV é empregada com o objetivo de examinar a mudança no tamanho das partículas e na morfologia de superfície das DS preparadas (Sharma *et al.*, 2023). Devendo ser aplicada para cada excipiente presente na formulação de maneira separada, para o extrato /substância isolada, a mistura física e para as dispersões sólidas.

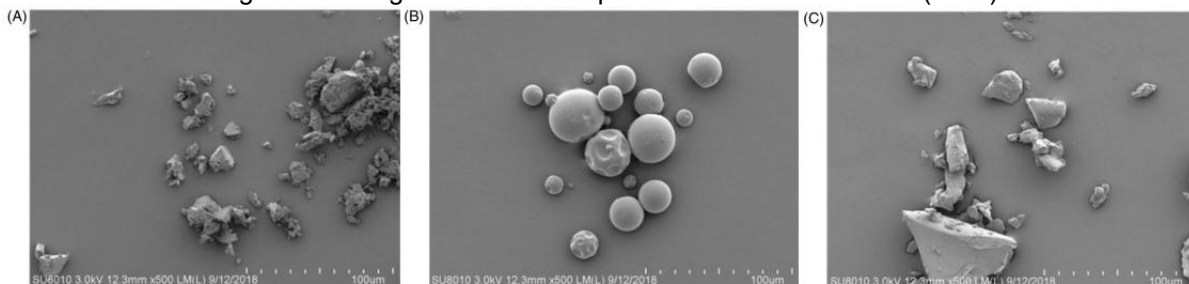
Em Cao *et al.* (2023), os resultados da análise por MEV exibiram que os fragmentos cristalinos do magnolol possuíam uma forma de bloco irregular, e o HPMCAS (LF) exibiu uma forma de partícula irregular com uma estrutura porosa, enquanto a mistura física de magnolol e HPMCAS (LF) tinha relativamente poucas partículas de drogas. Entretanto, não foram detectadas imagens cristalinas de magnolol nas dispersões sólidas, o que confirmou que o magnolol, foi bem envolto no polímero por meio do método de preparação utilizado, que nesse estudo foi a coprecipitação.

Nos estudos de Fan *et al.* (2023) a análise de MEV relatou que, o resveratrol presente no extrato de *Polygonum cuspidatum* apresenta-se na forma de cristal em bloco, a micromorfologia do transportador é um bloco poroso solto e irregular, o Poloxâmoro-188 é uma bola lisa e há orifícios redondos na seção, A MF apresenta o resveratrol na forma de cristais maciços, e os transportadores HPMCAS e P188 estão em uma forma irregular. Nas DS nenhum cristal maciço foi encontrado, a DS era densa e organizada de maneira irregular, presumindo que o resveratrol exista no transportador em estado amorfo ou molecular.

Nos resultados de MEV obtidos por Chen *et al.* (2020) expostos na Figura 3, o extrato presente na Figura 3(A) apresentou uma forma irregular com superfície áspera, e o PVP K-30 Figura 3(B) exibia a típica forma esférica e com superfície lisa,

a Dispersão sólida Figura 3(C) também exibiu a superfície lisa característica, assim os resultados demonstraram a formação de um sistema de dispersão sólida amorfa contendo extrato de *Selaginella doederleinii* em uma dispersão homogênea no transportador polimérico. Dessa maneira, os resultados da análise realizada por MEV exibiram claras mudanças morfológicas para as partículas de pó após o processo de formação das dispersões sólidas.

Figura 3 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV)



Fonte: Chen et al. (2020).

Legenda: (A) extrato de *Selaginella doederleinii* (B) PVP K-30; (C) Dispersão sólida.

Conforme Sato et al (2017) a micrografia da dispersão sólida formada a partir do extrato de gengibre (*Zingiber officinale*) possuía aparência de um material liofilizado típico com poros irregulares, o que possivelmente leva a melhoria do comportamento de dissolução do extrato quando está em meio aquoso. A porosidade da estrutura da DS pode ser favorável ao incremento do comportamento de dissolução dos ingredientes ativos, pois a área superficial pode ser um dos fatores-chave para controlar o comportamento de dissolução de acordo com a equação de Noyes-Whitney.

Em Sharm et al. 2023 as imagens registradas por MEV para estudar a forma e a superfície da amostra, revelou que o Soluplus® tinha um tamanho grande desigual e com superfície irregular, já a imagem da DS indicou um pó de micropartículas com superfície lisa. Além de ser observada uma grande diferença na morfologia da MF quando comparada com a DS, representando um encapsulamento do extrato bem-sucedido e distribuição homogênea do extrato na dispersão sólida.

4.2.5 Dissolução *in vitro*

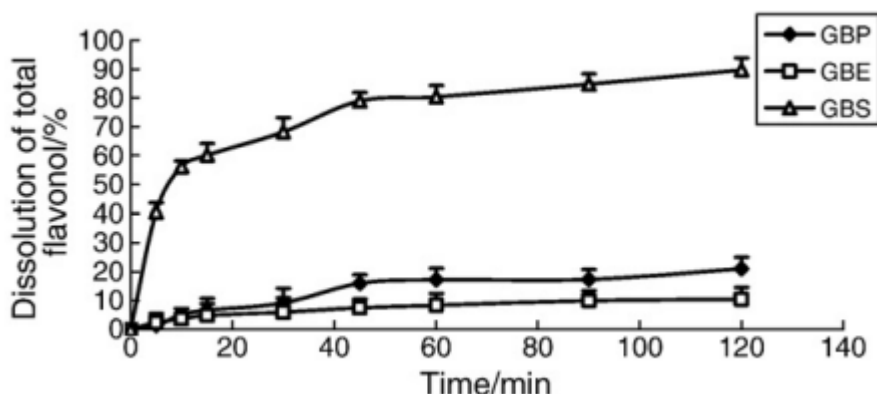
As DS possuem um potencial para melhorar a dispersibilidade e a molhabilidade de compostos pouco solúveis em água por consequência a uma distribuição uniforme dos ingredientes ativos em um transportador hidrofílico (Sato et al., 2017)

No estudo conduzido por Sato et al. (2017), foram avaliados, durante 120 minutos em água destilada, os perfis de dissolução dos ingredientes ativos presentes no extrato de gengibre (GE) e nas dispersões sólidas de GE (GE-SD). O extrato de gengibre apresentou uma dissolução muito limitada de 6-gingerol (6G) e 8-gingerol (8G), mesmo após 120 minutos de teste. Em contraste, as GE-SD mostraram uma melhora significativa na dissolução desses compostos, atingindo taxas 12 e 31 vezes maiores, respectivamente, em relação ao extrato puro. Além disso, não houve formação visível de precipitados ou agregação durante o processo de dissolução. Como tanto o extrato quanto o polímero transportador foram totalmente solubilizados no solvente orgânico durante a preparação, a dispersão sólida resultante pode ser classificada como uma solução sólida monofásica. Nesse tipo de sistema, os ingredientes ativos são dispersos na matriz polimérica em nível molecular, facilitando sua rápida dispersão e dissolução em meio aquoso. Consequentemente, a obtenção de dispersões sólidas a partir do extrato de gengibre pode potencializar as atividades farmacológicas do próprio extrato.

Nos estudos de Chen et al. (2010), o teste de dissolução foi realizado usando como meio de dissolução uma solução ácida de 900 ml contendo HCl (pH 1,2) a 37 °C, sendo agitado continuamente a 100 rpm. O Extrato de *Ginkgo biloba* (GBE); o complexo fosfolipídico de extrato de *G. biloba* (GBP) e a dispersão sólida de extrato de *G. biloba* (GBS) foram adicionados a superfície do meio quantidades equivalentes a 60 mg de flavonol total. Em diferentes intervalos de tempo, amostras de 10 ml foram retiradas e filtradas, e o meio foi repostado. O filtrado foi processado e analisado por HPLC detectada a um comprimento de onda de 360 nm. Os perfis de dissolução de flavonol total de GBE, GBP e GBS são mostrados na Figura 4, ficando evidente o aumento da dissolução das dispersões sólidas. E foi possível concluir que as quantidades de dissolução do flavonol total em 120 min, correspondeu a um aumento de 9 vezes por parte da GBS e 2 vezes pela GBP em comparação a dissolução do extrato de *Ginkgo biloba*. Esse aumento na taxa de dissolução pela dispersão pode

levar a um aumento da biodisponibilidade que por consequência melhora o efeito terapêutico desejado.

Figura 4 – Perfil de dissolução de GBE, GBP e GBS em HCl (pH 1,2)

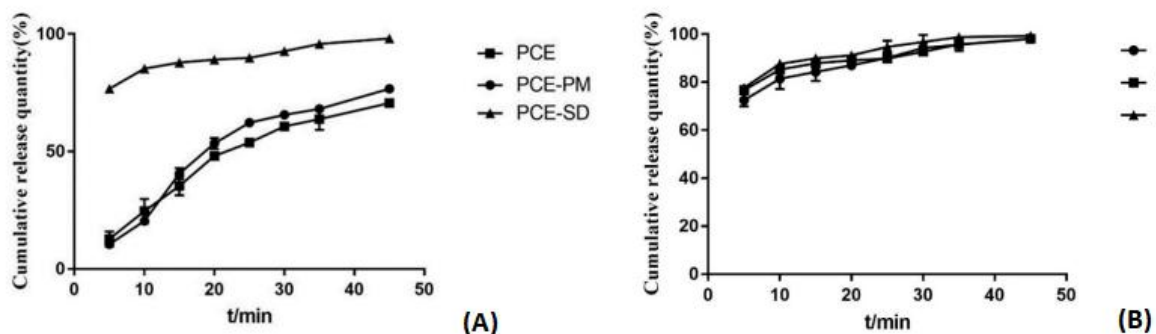


Fonte: Chen et al. (2010)

Legenda: Extrato de *Ginkgo biloba* (GBE); complexos fosfolipídicos de extrato de *G. biloba* (GBP) e dispersões sólidas de extrato de *G. biloba* (GBS).

Ao realizar o ensaio de dissolução *in vitro*, Fan et al. (2023) utilizaram o método de pá USP II à 75 rpm, 37 °C e 900 mL de tampão fosfato pH 6,8 como meio de dissolução. As alíquotas foram retiradas do meio de dissolução em intervalos pré-determinados, em seguida o meio fresco foi repostado para manter um volume de dissolução constante, a concentração do fármaco foi determinada por HPLC. O meio de dissolução *in vitro* escolhido foi o tampão fosfato pH 6,8, pois os extratos eram mais solúveis em uma solução salina tamponada a pH 6,8, e levando em conta a absorção do medicamento no fluido intestinal. Na Figura 5 (A) as dispersões sólidas preparadas do extrato de *Polygonum cuspidatum* conseguiram ser liberadas completamente em 45 min com dissolução significativamente maior em comparação ao extrato (PCE) e mistura física (PCE-PM). A Figura 5 (B) exibe a pequena diferença de dissolução entre 3 lotes de dispersões sólidas preparadas, comprovando que o processo de preparação é estável e viável.

Figura 5 – Curvas de dissolução



Fonte: Fan et al. (2023)

Legenda: (A) Curvas de dissolução de PCE, mistura física e dispersão sólida; (B) Curvas de dissolução de três lotes de dispersões sólidas PCE; Extrato de *Polygonum cuspidatum* (PCE); mistura física do extrato de *P. cuspidatum* (PCE-PM) e dispersões sólidas de extrato de *P. cuspidatum* (PCE-SD).

4.2.6 Solubilidade

Sendo a solubilidade o principal parâmetro *in vitro* que se pretende melhorar com os desenvolvimentos de DS, tendo em vista que as aplicações terapêuticas dos compostos são limitadas pela baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade (Cao et al., 2023). Torna-se essencial realizar as análises de solubilidade para avaliar a efetividade das dispersões.

Nos estudos realizados por Fan et al. (2023), a solubilidade de saturação do Extrato de *Polygonum cuspidatum* PCE e das formulações foram medidas pelo método do frasco agitado. A quantidade excedente de material foi adicionada ao tampão fosfato 6,8 em um tubo centrífugo de 50 mL e foi mantida em uma incubadora agitada por 24 h a 37 °C. Após 24 h, as alíquotas de 1 mL foram retiradas e filtradas para remover as partículas insolúveis. O teor dissolvido na alíquota foi medido por HPLC a 306 nm. A Tabela 1 evidenciou que a solubilidade saturada do resveratrol na dispersão sólida do extrato de *Polygonum cuspidatum* (PCE-SD) é 2,78 vezes maior do que no PCE. Mostrando que a dispersão sólida pode melhorar de maneira efetiva a taxa de dissolução do resveratrol insolúvel, devido a existência do resveratrol na forma amorfa na DS, o que aumenta a área de superfície específica durante a dissolução.

Tabela 1 - Solubilidade saturada de PCE e PCE-SD.

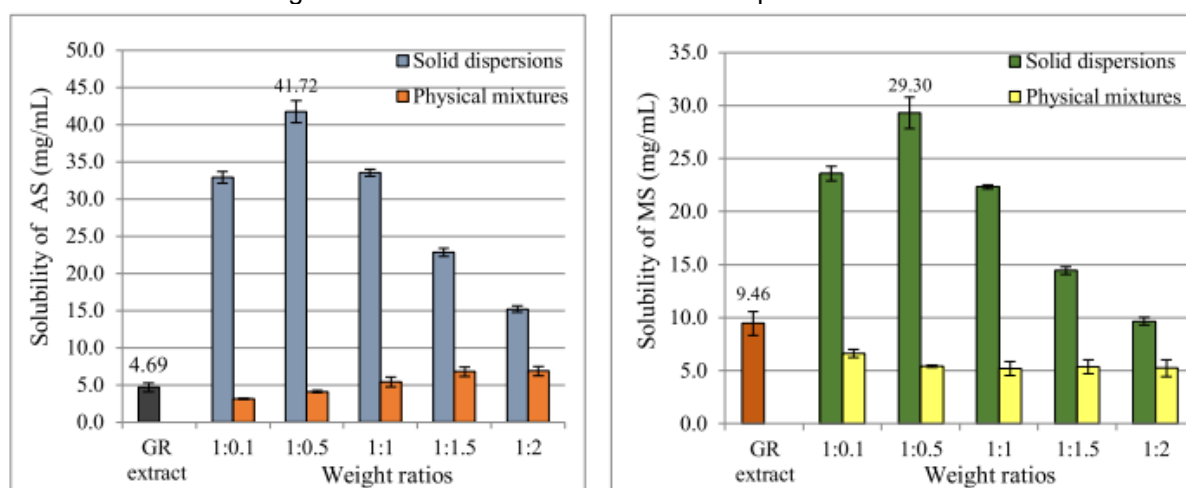
	PCE	RES	PCE-SD
Saturated solubility ($\mu\text{g/mL}$)	$46.75 \pm 0.47\%$	$44.34 \pm 0.87\%$	$130.06 \pm 0.12\%$

Fonte: Fan et al. (2023)

Legenda: Extrato de *Polygonum cuspidatum* (PCE); Resveratrol (RES) e dispersões sólidas de extrato de *P. cuspidatum* (PCE-SD).

Em Wannasarit et al. (2019) a determinação da solubilidade de asiaticosídeo (AS) e madecassósido (MS), glicosídeos do extrato de *Centella asiática*, incorporados nas Dispersões sólidas (GR-SD) se deu através do método de frasco agitado. Uma quantidade excessiva de GR-SDs (nas diferentes proporções de extrato polímero) e misturas físicas (GR-PM) e extrato (GR), foi adicionada a 1,0 mL de HCL a 0,1 N, (pH 1,2) a 37 °C em banho-maria agitado a uma velocidade de 150 rpm durante 24 h depois foi colocado em repouso até chegar ao equilíbrio, o sobrenadante foi retirado, diluído e filtrado. E a concentração de compostos glicosídeos dissolvidos foi analisada por HPLC a 210 nm. Os resultados da solubilidade estão apresentados na Figura 6.

Figura 6 – Gráfico de solubilidade das dispersões sólidas



Fonte: Wannasarit et al. (2019)

Legenda: Solubilidade do asiaticosídeo (AS) e madecassósido (MS) no extrato (GR) em comparação com dispersões sólidas (GR-SD) e misturas físicas (GR-PM) com Eudragit® em diversas proporções.

O Asiaticoside (AS) possui baixa solubilidade aquosa (0,305 mg/mL) a 25 °C devido ao seu alto peso molecular (959,1 g/mol) e à dificuldade de ionização. AS e MS em GR-SDs mostraram um incremento na solubilidade em comparação com o GR de (5–9 vezes para AS e 1,5–3 vezes para MS). No entanto, as GR-PM não melhoraram a solubilidade de AS e MS de maneira significativa. A solubilidade máxima de AS e MS ocorreu com a GR-SD na proporção de 1:0,5 (41,7 mg/mL e 29,3 mg/mL para AS

e MS, respectivamente). Também é possível observar que a solubilidade de ambos os glicosídeos diminuiu gradualmente em razões GR-SD p/p superiores a 1:0,5. Com o aumento da quantidade de polímero pode contribuir para o impedimento estérico das interações entre os glicosídeos e Eudragit® EPO, assim gerando por consequência uma interação hidrofóbica, devido uma diminuição das interações moleculares, a partir das mudanças conformacionais poliméricas em alta concentração do Eudragit® EPO, resultando em uma redução da solubilidade (Wannasarit *et al.* 2019).

4.3 VANTAGENS E DESVANTAGENS DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

Além de melhorar a solubilidade, a taxa de dissolução e a biodisponibilidade dos compostos, as dispersões sólidas proporcionam maior facilidade de processamento, aprimorando propriedades como fluxo e compressibilidade, o que é essencial para a produção em escala industrial (Bhalodiya *et al.*, 2021). Além disso, conferem maior estabilidade ao composto, protegendo o ingrediente ativo contra a degradação, estendendo sua vida útil e aprimorando a estabilidade dinâmica do estado amorfo (Mauer *et al.*, 2020). Os polímeros empregados nas dispersões sólidas também podem ser aplicados em revestimentos de filmes, mascarando sabores indesejáveis e oferecendo proteção contra umidade (Wannasarit *et al.*, 2019).

Dentre as desvantagens, temos a toxicidade associada aos vestígios residuais de solventes, os danos potenciais a saúde dos operadores na produção devido a exposição aos solventes (Cong *et al.*, 2014). Decomposição ou degradação dos compostos, devido a utilização de temperaturas elevadas (Chen *et al.*, 2020). Instabilidade termodinâmica, a alta energia livre inerente da forma amorfa os torna propensos a retornar à forma cristalina mais estável durante o armazenamento prolongado, mas pouco solúvel, perdendo suas propriedades de solubilidade e dissolução que antes foi aprimorada (Mauer *et al.*, 2020; Bhalodiya *et al.*, 2021). O uso comercial limitado, a dificuldade no desenvolvimento da formulação e posterior aumento de escala, estão entre os problemas mais significativos (Sun *et al.*, 2008).

Algumas formas de minimizar essas questões seria fazer o uso de solventes menos tóxicos ao organismo humano, para garantir a segurança de trabalhadores,

consumidores e o meio ambiente, podendo então usar solventes como o etanol e o isopropanol que são amplamente utilizados como solventes em produtos de limpeza, cosméticos e medicamentos. Uma outra forma é utilizar polímeros que tenham pontos de fusão mais baixos, sendo assim a temperatura necessária para atingir a transição vítrea e ocorrer o derretimento dos polímeros em métodos que utilizem calor será menor minimizando assim as possíveis degradações sofridas pelos extratos vegetais / frações enriquecidas ou substâncias bioativas isoladas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As dispersões sólidas a partir de extratos vegetais têm demonstrado notáveis benefícios, incrementando a solubilidade e a dissolução dos compostos pouco solúveis, elevando sua biodisponibilidade e contribuindo para um potencial terapêutico mais eficaz.

As dispersões sólidas vão possuir várias formas de preparação, e a escolha do método a ser utilizado é um ponto de extrema importância, devendo ser considerado vários fatores, como as propriedades do extrato, do polímero, e como o próprio método pode interferir no resultado do produto final, visto que cada método possui vantagens e desvantagens.

Não é possível determinar qual método de preparação é melhor que outro, tendo em vista que os métodos não foram aplicados nas mesmas condições, utilizando o mesmo extrato e polímero. Entretanto, podemos dizer que o método mais empregado para produção de dispersões sólidas a partir de extratos vegetais, nos trabalhos incluídos nesta revisão, foi o método de evaporação de solvente ou métodos que empregam solventes. Já que os extratos apresentam multiconstituintes, o que dificulta a utilização de métodos que envolvem calor devido à dificuldade de encontrar um ponto de fusão nítido em comum a todos os constituintes do extrato e ao carreador, sem que ocorra a degradação.

Ademais, foi possível identificar também as principais técnicas de caracterização das dispersões sólidas e quais os mecanismos envolvidos nas dispersões sólidas, que permitem o aumento da dissolução, solubilidade e consequentemente da sua biodisponibilidade.

Contudo, é crucial destacar que a maioria dos estudos se baseou apenas em ensaios *in vitro*, com poucos parâmetros analisados *in vivo*. Fazendo necessário realizar um levantamento de ensaios *in vivo*, para a comprovação dos resultados obtidos, sendo de extrema importância a continuidade desses experimentos para alavancar a inclusão desses medicamentos ao mercado.

REFERÊNCIAS

- ALFEI, Silvana *et al.* Preparation of ellagic acid micro and nano formulations with amazingly increased water solubility by its entrapment in pectin or non-PAMAM dendrimers suitable for clinical applications. **New Journal of Chemistry**, v. 43, n. 6, p. 2438-2448, 2019.
- ALBIERO, A. L. M.; PEREIRA, A. V. DE G. A importância das plantas medicinais na atenção básica: oficinas de aprendizagem. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, v. 19, n. 2–3, p. 23–42, 2016.
- ALMEIDA, H. M. F. **Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS–Classe II)**. 2009. Tese (Mestrado em Farmacotecnia Avançada) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009. Disponível em: <https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/1868/1/Tese%20de%20Mestrado.pdf>. Acesso em: 26 set. 2024.
- ALMEIDA, Mara Zélia de. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. **Plantas Medicinais [online]**. 3rd ed. Salvador: EDUFBA, p. 34-66, 2011.
- ALONZO, David E. *et al.* Dissolution and precipitation behavior of amorphous solid dispersions. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 100, n. 8, p. 3316-3331, 2011.
- ALSHEHRI, Sultan *et al.* Enhanced dissolution of luteolin by solid dispersion prepared by different methods: physicochemical characterization and antioxidant activity. **ACS omega**, v. 5, n. 12, p. 6461-6471, 2020.
- BALA, I. *et al.* Analytical methods for assay of ellagic acid and its solubility studies. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 40, n. 1, p. 206-210, 2006.
- BHALODIYA, Monika *et al.* Formulation and evaluation of amorphous solid dispersion Boerhaavia diffusa methanolic root extract for improving dissolution properties. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 66, p. 102740, 2021.

BHUJBAL, Sonal V. *et al.* Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 8, p. 2505-2536, 2021.

BIKIARIS, Dimitrios *et al.* Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica acta**, v. 439, n. 1-2, p. 58-67, 2005.

CAO, Jia *et al.* Amorphous solid dispersion preparation via coprecipitation improves the dissolution, oral bioavailability, and intestinal health enhancement properties of magnolol. **Poultry Science**, v. 102, n. 6, p. 102676, 2023.

CHAIRUK, Pilaipan *et al.* Enhancing oral absorption of poorly water-soluble herb (Kaempferia parviflora) extract using self-nanoemulsifying formulation. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 25, n. 3, p. 340-350, 2020.

CHANG, Chih-Wei *et al.* Development of a solid dispersion system for improving the oral bioavailability of resveratrol in rats. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 42, p. 239-249, 2017.

CHEN, Bing *et al.* Improved solubility, dissolution rate, and oral bioavailability of main biflavonoids from Selaginella doederleinii extract by amorphous solid dispersion. **Drug Delivery**, v. 27, n. 1, p. 309-322, 2020.

CHEN, Zhi-peng *et al.* Comparative pharmacokinetics and bioavailability studies of quercetin, kaempferol and isorhamnetin after oral administration of Ginkgo biloba extracts, Ginkgo biloba extract phospholipid complexes and Ginkgo biloba extract solid dispersions in rats. **Fitoterapia**, v. 81, n. 8, p. 1045-1052, 2010.

CHIOU, Win Loung; RIEGELMAN, Sidney. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 58, n. 12, p. 1505-1510, 1969.

CONG, Wenjuan *et al.* Solid dispersion tablets of breviscapine with polyvinylpyrrolidone K30 for improved dissolution and bioavailability to commercial breviscapine tablets in beagle dogs. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 39, p. 203-210, 2014.

DO MONTE, Nayanne Leal; DE OLIVEIRA SILVA, Alison; SANTOS, Ellen Onara Rodrigues. O USO DAS PLANTAS MEDICINAIS NA CICATRIZAÇÃO DAS FERIDAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. 2018.

FAN, Wenling *et al.* Preparation of solid dispersion of polygonum cuspidatum extract by hot melt extrusion to enhance oral bioavailability of resveratrol. **Molecules**, v. 28, n. 2, p. 737, 2023.

HAN, Hyo-Kyung; LEE, Beom-Jin; LEE, Hyoung-Kyu. Enhanced dissolution and bioavailability of biochanin A via the preparation of solid dispersion: in vitro and in vivo evaluation. **International journal of pharmaceutics**, v. 415, n. 1-2, p. 89-94, 2011.

HARBORNE, Jeffrey B.; WILLIAMS, Christine A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 55, n. 6, p. 481-504, 2000.

HAUSS, David J. Oral lipid-based formulations. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 667-676, 2007.

JIANG, Yunyao *et al.* Improvement in antiproliferative activity of Angelica gigas Nakai by solid dispersion formation via hot-melt extrusion and induction of cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 79, n. 10, p. 1635-1643, 2015.

LEE, Ainsley Ryan Yan Bin *et al.* Vitamin E, alpha-tocopherol, and its effects on depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 656, 2022.

LEE, Ga Young; HAN, Sung Nim. The role of vitamin E in immunity. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1614, 2018.

LIM, Sung H. *et al.* Luteolin suppresses UVB-induced photoageing by targeting JNK1 and p90RSK2. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 17, n. 5, p. 672-680, 2013.

LIN, Yong *et al.* Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy. **Current cancer drug targets**, v. 8, n. 7, p. 634-646, 2008.

LIU, Pei *et al.* Soluplus-mediated diosgenin amorphous solid dispersion with high solubility and high stability: development, characterization and oral bioavailability. **Drug design, development and therapy**, p. 2959-2975, 2020.

MOHD ZAFFARIN, Anis Syauqina *et al.* Pharmacology and pharmacokinetics of vitamin E: Nanoformulations to enhance bioavailability. **International journal of nanomedicine**, p. 9961-9974, 2020.

OHARA, Toshio *et al.* Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. **International journal of pharmaceutics**, v. 302, n. 1-2, p. 95-102, 2005.

OLIVEIRA, F. *et al.* Solubilidade da vitamina E em mistura etanol+ água. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 1, p. 260-265, 2014.

PERRIE, Yvonne; RADES, Thomas. Themed issue: Improve dissolution, solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1517-1518, 2010.

PIMENTEL, Vitor Paiva *et al.* Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?. Revista do BNDES, Rio de Janeiro, n.43 , p. 41-89, jun. 2015.

PINHEIRO, Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues *et al.* Punica granatum L. leaf extract attenuates lung inflammation in mice with acute lung injury. **Journal of immunology research**, v. 2018, n. 1, p. 6879183, 2018.

PIRIZ, Manuele Arias *et al.* Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, p. 628-636, 2014.

RÍOS, José-Luis *et al.* A pharmacological update of ellagic acid. **Planta medica**, v. 84, n. 15, p. 1068-1093, 2018.

SALES, Daniel Lins *et al.* Uma breve abordagem sobre as dispersões sólidas. **Semioses**, v. 12, n. 3, p. 72-92, 2018.

SAMPAIO, Rosana Ferreira; MANCINI, Marisa Cotta. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, p. 83-89, 2007.

SATO, Hideyuki *et al.* Ginger extract-loaded solid dispersion system with enhanced oral absorption and antihypothermic action. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 7, p. 1365-1370, 2017.

SHAKEEL, Faiyaz *et al.* Solubility, thermodynamic properties and solute-solvent molecular interactions of luteolin in various pure solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 255, p. 43-50, 2018.

SHARIFI-RAD, Javad *et al.* [Retracted] Ellagic Acid: A Review on Its Natural Sources, Chemical Stability, and Therapeutic Potential. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2022, n. 1, p. 3848084, 2022.

SHARMA, Pallavi *et al.* A solid dispersion of Citrus reticulata peel biowaste as an effective antiepileptic: Sustainable approach toward value addition and agro-industrial waste valorisation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 81, p. 104238, 2023.

SHEHAB, Naglaa Gamil *et al.* Preparation and antihepatotoxicity activity of Fagonia indica extract and its solid dispersion formulation. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 33, n. 3, 2020.

SUN, Ningyun *et al.* In vitro evaluation and pharmacokinetics in dogs of solid dispersion pellets containing Silybum marianum extract prepared by fluid-bed coating. **Planta medica**, v. 74, n. 02, p. 126-132, 2008.

TEIXEIRA, Enéas Rangel; DE FREITAS NOGUEIRA, Jairo. O uso popular das ervas terapêuticas no cuidado com o corpo. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 26, n. 2, p. 231-231, 2005.

TEKADE, Avinash Ramrao; YADAV, Jyoti Narayan. A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 10, n. 3, p. 359, 2020.

VAN HECKE, Elisabeth; BENALI, Mohammed. Solid dispersions of quercetin-PEG matrices: Miscibility prediction, preparation and characterization. **Food Bioscience**, v. 49, p. 101868, 2022.

VASCONCELOS, Teofilo; SARMENTO, Bruno; COSTA, Paulo. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug discovery today**, v. 12, n. 23-24, p. 1068-1075, 2007.

VEIGA JUNIOR, Valdir F.; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M. Plantas medicinais: cura segura?. **Química nova**, v. 28, p. 519-528, 2005.

VIPPAGUNTA, Sudha R. *et al.* Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 2, p. 294-304, 2007.

VO, Chau Le-Ngoc; PARK, Chulhun; LEE, Beom-Jin. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 799-813, 2013.

WANG, Wenping *et al.* Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of Ginkgo biloba extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion. **Fitoterapia**, v. 102, p. 189-197, 2015.

WANNASARIT, Saowanee *et al.* Raft-forming gastro-retentive formulations based on Centella asiatica extract-solid dispersions for gastric ulcer treatment. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 143, p. 105204, 2020.

WANNASARIT, Saowanee *et al.* Strategies for improving healing of the gastric epithelium using oral solid dispersions loaded with pentacyclic triterpene-rich Centella extract. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, p. 1-13, 2019.

WONG, Sok Kuan *et al.* Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 444, 2017.

YU, Hang *et al.* Enhancement of solubility and dissolution rate of cryptotanshinone, tanshinone I and tanshinone IIA extracted from Salvia miltiorrhiza. **Archives of pharmacal research**, v. 35, p. 1457-1464, 2012.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna: métodos de estudo, fitoterápicos e fitofármacos, biotecnologia, patente**. Chapecó: ARGOS, 2001. 523p.