



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA CARDOSO MELO

**DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS COMO ESTRATÉGIA PARA AUMENTAR A
BIODISPONIBILIDADE E A ESTABILIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO
ATIVOS DE ORIGEM VEGETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

RECIFE

2025

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA CARDOSO MELO

**DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS COMO ESTRATÉGIA PARA AUMENTAR A
BIODISPONIBILIDADE E A ESTABILIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO
ATIVOS DE ORIGEM VEGETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

TCC apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares

Coorientador(a): Prof^a. Dr.^a Mágda Rhayanny Assunção Ferreira

RECIFE

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Melo, Maria Eduarda de Oliveira Cardoso.

Dispersões sólidas amorfas como estratégia para aumentar a biodisponibilidade e a estabilidade de formulações contendo ativos de origem vegetal: Uma revisão integrativa. / Maria Eduarda de Oliveira Cardoso Melo. - Recife, 2025.

67 p. : il.

Orientador(a): Luiz Alberto Lira Soares

Coorientador(a): Mágda Rhayanny Assunção Ferreira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências.

1. biodisponibilidade. 2. carreadores poliméricos. 3. insumo farmacêutico ativo vegetal. 4. liberação de fármacos. I. Soares, Luiz Alberto Lira. (Orientação). II. Ferreira, Mágda Rhayanny Assunção. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA EDUARDA DE OLIVEIRA CARDOSO MELO

**DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS COMO ESTRATÉGIA PARA AUMENTAR A
BIODISPONIBILIDADE E A ESTABILIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO
ATIVOS DE ORIGEM VEGETAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

TCC apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 10/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 LUIZ ALBERTO LIRA SOARES
Data: 14/01/2026 11:04:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 JANAINA CARLA BARBOSA MACHADO
Data: 14/01/2026 10:34:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Janaína Carla Barbosa Machado (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 LUISE LOPEZ CHAVES
Data: 14/01/2026 09:59:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Luíse Lopes Chaves (Examinador Externo)
Universidade Católica de Pernambuco

RESUMO

Insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal (IFAVs), incluindo extratos brutos, fitocomplexos e compostos isolados, tem sido amplamente investigados devido ao seu potencial terapêutico. Apesar disso, sua aplicação farmacêutica é frequentemente limitada por desafios como baixa solubilidade, estabilidade limitada e baixa biodisponibilidade. Dispersões sólidas amorfas (DSAs) tem emergido como estratégia promissora para superar tais limitações, aumentando solubilidade, dissolução e absorção oral desses compostos, enquanto protegem os compostos ativos e melhoram sua estabilidade. Assim, a presente revisão busca explorar o uso de DSAs para IFAVs. Focando nos métodos de produção, polímeros e carreadores aplicados, bem como as técnicas de caracterização aplicadas a essas formulações. Uma busca na literatura foi realizada nas bases de dados ScienceDirect e PubMed para artigos publicados entre 2000 e 2025. Utilizando termos relacionados a DSAs e IFAVs, 368 artigos foram obtidos, dos quais 37 atenderam aos critérios de inclusão após triagem. A revisão destaca a incorporação bem-sucedida de diversos IFAVs em DSAs, primariamente para melhora da solubilidade e permeabilidade de membrana, com compostos isolados sendo mais frequentemente estudados. O método de evaporação de solvente foi o mais utilizado, apesar dos relatos de busca por métodos sustentáveis. Entre os polímeros, PVP, PVA e PEG foram os mais frequentemente aplicados. As técnicas de caracterização físico-químicas mais comuns incluíram MEV, FTIR, DSC e DRX. De modo geral, DSAs representam uma abordagem viável e eficaz para explorar o potencial terapêutico de IFAVs, apoiando o desenvolvimento de formulações mais estáveis contendo bioativos de origem vegetal.

Palavras-chave: biodisponibilidade; carreadores poliméricos; insumo farmacêutico ativo vegetal; liberação de fármacos.

ABSTRACT

Plant-derived active pharmaceutical ingredients (APIs), including crude extracts, phytocomplexes, and isolated compounds, have been extensively investigated due to their therapeutic potential. However, their pharmaceutical application is often hindered by challenges such as low solubility, limited stability, and poor bioavailability. Amorphous solid dispersions (ASDs) have emerged as a promising strategy to overcome these limitations, enhancing solubility, dissolution, and oral absorption of these compounds, while also protecting active constituents and improving their stability. Accordingly, this review aims to explore the use of ASDs for plant-derived APIs, focusing on production methods, polymers and carriers employed, as well as characterization techniques applied to these formulations. A literature search was conducted in the ScienceDirect and PubMed databases for articles published between 2000 and 2025. Using terms related to ASDs and plant-derived compounds, 368 articles were retrieved, of which 37 met the inclusion criteria after screening. The review highlights successful incorporation of several plant-derived APIs into ASDs, primarily to improve solubility and membrane permeability, with isolated compounds being the most frequently studied. The solvent evaporation method was the most used, although efforts toward more sustainable production methods were also reported. Among polymers, PVP, PVA, and PEG were the most frequently employed. The most common physicochemical characterization techniques included SEM, FTIR, DSC, and XRD. Overall, ASDs represent a viable and effective approach to unlock the therapeutic potential of plant-derived APIs, supporting the development of more stable and bioactive herbal formulations.

Keywords: Bioavailability; Polymer carriers; herbal; active pharmaceutical ingredient; drug delivery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estequiometria de complexos de inclusão formados em diferentes proporções CD:droga	13
Figura 2 – Distribuição dos artigos por ano de publicação	18
Figura 3 – Fluxograma de estratégia de busca e seleção dos artigos	18
Figura 4 – Frequência e classificação dos IFAVs descritos.	20
Quadro 1 – Características dos IFAVs descritos na literatura.	21
Figura 5 – Gráfico representando os métodos de produção utilizados para Princípios Ativos Farmacêuticos derivados de plantas	35
Quadro 2 – Vantagens e desvantagens dos métodos de produção de DSAs descritos.	36
Figura 6 – Frequência e tipos de polímeros/carreadores descritos.	43
Quadro 3 - Frequência e características dos polímeros e carreadores utilizados.	44
Figura 7 – Gráfico representativo das técnicas de caracterização aplicadas	52
Figura 8 – Fluxograma delineando as perspectivas futuras para DSAs contendo IFAVs.....	55

LISTA DE ABREVIASÕES

CBD	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CD	Filosofia
CI	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
CMC	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
CRP	<i>Citri Reticulatae Pericarpium</i>
DM- β CD	Dimetil- β -ciclodexrina
DRX	Difratometria de raios X
DSA	Dispersão sólida amorfa
DSC	Calorimetria diferencial de varredura
DVS	Sorção dinâmica de vapor
FTIR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
HA	Acetato de hecogenina
HPC	Fosfatidilcolina hidrogenada
HPC-SSL	Hidroxipropilcelulose de baixa viscosidade
HPMC	Hidroxipropilmetylcelulose
HPMCAS	Acetato Succinato de Hidroxipropilmetylcelulose
IC50	Concentração Inibitória 50%
IFAV	Insumo farmacêutico ativo vegetal
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
PEG	Polietilenoglicol
P-gp	Glicoproteína P
PLM	Microscopia de luz polarizada
PNPIC	Política nacional de práticas integrativas e complementares
PNPMF	Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos
PVA	Álcool polivinílico
PVP	Polivinilpirrolidona
RMN	Ressonância magnética nuclear
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SUS	Sistema unificado de saúde
Tg	Temperatura de transição vítreia

TGA	Análise termogravimétrica
XPS	Espectroscopia fotoeletrônica de raios X

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 MODIFICAÇÕES MOLECULARES.....	12
2.2 COMPLEXOS DE INCLUSÃO.....	13
2.3 SURFACTANTES E SISTEMAS LIPÍDICOS.....	14
2.4 REDUÇÃO DE PARTÍCULAS	14
2.5 DISPERSÕES SÓLIDAS	15
3 OBJETIVOS	16
3.1 OBJETIVO GERAL.....	16
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4 METODOLOGIA	17
5 RESULTADOS	19
5.1 CARACTERÍSTICAS E LIMITAÇÕES DE INSUMOS ATIVOS FARMACÊUTICOS DE ORIGEM VEGETAL (IFAVS).....	20
5.2 ESTRATÉGIAS DE PRODUÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS (DSAS).....	34
5.3 CARREADORES E FORMADORES DE MATRIZ PARA DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS	42
5.4 TÉCNICAS PARA A CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS	52
5.5 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	54
6 CONCLUSÃO.....	57
REFERÊNCIAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

Insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal (IFAVs) englobam uma grande variedade de matérias-primas vegetais, desde extratos brutos e tinturas (IFAVs brutos) até frações e compostos isolados (IFAVs isolados), como flavonoides, taninos, etc. Esses derivados vegetais têm sido historicamente utilizados em produtos tanto na medicina tradicional quanto em formulações processadas e industrializadas (Gerwick, 2013; González-Minero; Bravo-Díaz, 2018; Kennedy; Wightman, 2011). Os IFAVs exibem um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo efeitos antioxidante, anti-inflamatório, anticâncer, antimicrobiano, entre outros, que são particularmente valiosos como alternativas às drogas sintéticas, frequentemente associadas a efeitos adversos (Kennedy; Wightman, 2011; Zhu *et al.*, 2015).

Além de seu valor terapêutico, IFAVs detém importância econômica significativa. Globalmente, o uso industrial desses recursos vem crescido de forma contínua (Barbulova; Colucci; Apone, 2015), motivado em parte por mudanças nas preferências de consumidores, que tem preferido alternativas naturais, com ênfase na medicina preventiva e holística (Global Industry Analysts, 2025). Nesse contexto, o mercado de fitoterápicos atingiu aproximadamente USD 97,7 bilhões em 2024 e há projeções de crescimento para USD 130,6 bilhões até 2030 (Global Industry Analysts, 2025). Atualmente, a Europa lidera esse mercado, especialmente Alemanha, França e Itália, onde cerca de 80% da população consome fitomedicamentos. Em outras regiões, aproximadamente 40% da população asiática e cerca de 50% das populações da Austrália e dos Estados Unidos são consumidores regulares (Terra Junior; Maldonado; Arnóbio, 2015).

No Brasil, entretanto, apenas cerca de 10% da população utiliza fitomedicamentos (Terra Junior; Maldonado; Arnóbio, 2015), apesar da ampla diversidade étnica e cultural, do vasto conhecimento tradicional em medicina natural e da imensa biodiversidade que fornece acesso a inúmeros IFAVs (Gonçalves *et al.*, 2020). Além disso, políticas públicas como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) foram estabelecidas para incentivar o uso de plantas medicinais e fitoterápicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (Gonçalves *et al.*, 2020). Essas iniciativas nacionais estão alinhadas com marcos regulatórios internacionais que promovem o uso seguro e racional de medicamentos à base de plantas, reforçando estímulos para sua integração aos sistemas de saúde.

Apesar desse apoio regulatório e da crescente demanda global, barreiras tecnológicas significativas ainda impedem a aplicação mais ampla de IFAVs no desenvolvimento

farmacêutico. Seu uso terapêutico é frequentemente comprometido por questões relacionadas à bioatividade, biodisponibilidade e estabilidade dos compostos (Hu *et al.*, 2023; Tan *et al.*, 2021). Os IFAVs brutos são normalmente compostos por misturas complexas que sofrem de instabilidade gástrica, baixa permeabilidade de membrana e baixa solubilidade devido a complexos insolúveis formados por interações intermoleculares (Mohapatra; Agrawal; Sahu, 2021). Para IFAVs isolados, o isolamento e a purificação são limitados pela complexidade das misturas, levando a baixos rendimentos, enquanto a maioria dos compostos isolados apresenta solubilidade restrita, muitas vezes exigindo solventes orgânicos para extração e, consequentemente, limitando sua aplicação terapêutica (Li *et al.*, 2009). Em geral, tanto os IFAVs brutos quanto os isolados também são propensos a problemas de estabilidade, sendo suscetíveis à degradação durante o processamento, armazenamento ou mesmo após a administração no trato gastrointestinal.

Para superar essas limitações, as dispersões sólidas amorfas (DSAs) surgiram como uma estratégia de formulação eficaz para aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade oral de compostos pouco solúveis, melhorando assim sua liberação, absorção e atividade biológica (Zhang; Shi; Tao, 2023). Nas DSAs, o composto de interesse é disperso em nível molecular dentro de uma matriz polimérica hidrofílica, o que aumenta a entropia do sistema e o potencial químico, ao mesmo tempo em que reduz a barreira termodinâmica à solubilização nos fluidos gastrointestinais (Bachmaier *et al.*, 2021; Neuwirth *et al.*, 2023). Além disso, ao melhorar a solubilidade, o estado amorfo também aumenta a processabilidade dos IFAVs, melhorando as propriedades de fluxo e compressibilidade, ambas cruciais para aumentar a produção e garantir a qualidade farmacêutica consistente (Bhalodiya *et al.*, 2021). Portanto, diante desses desafios tecnológicos, esta revisão examina a aplicação de DSAs a IFAVs, com ênfase em métodos de produção, carreadores poliméricos e técnicas de caracterização.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A veiculação de IFAVs em formulações farmacêuticas apresenta diversas limitações, como altas doses necessárias, dificuldades de precisão de dose e instabilidade físico-química, sofrendo degradação por fatores como pH, luz, temperatura, entre outros. (Dos Santos *et al.*, 2025; Evren Algin; Merve Nur; Thanchanok, 2025). Além disso, sua biodisponibilidade é limitada devido à baixa solubilidade e permeabilidade de membrana da maioria desses compostos/extratos e sua degradação ao longo do trato gastrointestinal, o que reduz a concentração capaz de alcançar a circulação sistêmica, resultando em quantidades subterapêuticas (Shadrack *et al.*, 2025; Zhao; Yang; Xie, 2019).

Por fim, a bioatividade desses insumos é frequentemente limitada, o que está relacionado a questões como as baixas concentrações plasmáticas obtidas devido à biodisponibilidade limitada e possibilidade de degradação das estruturas químicas dos compostos bioativos durante o processamento, armazenamento ou metabolismo (Bakrey *et al.*, 2025; Khan *et al.*, 2022). Tendo em vista tais limitações, ao longo dos anos diversas estratégias de formulação surgiram como tentativas de incrementar a solubilidade de compostos farmacológicos pouco solúveis. Algumas dessas estratégias estão descritas a seguir.

2.1 MODIFICAÇÕES MOLECULARES

Modificações químicas representam uma abordagem que permite incrementar a solubilidade de compostos através de 3 estratégias. A formação de sais é amplamente utilizada, facilitando a solubilidade e absorção de fármacos devido à dissociação iônica que possuem grupos ionizáveis (Hashmi *et al.*, 2025). Essa técnica é utilizada para medicamentos já disponíveis no mercado atual, como por exemplo o cloridrato de sertralina, e sua principal vantagem é o baixo custo, apresenta limitações quanto à estabilidade e grau de aumento da solubilidade (Elder; Holm; Diego, 2013; Serajuddin, 2007).

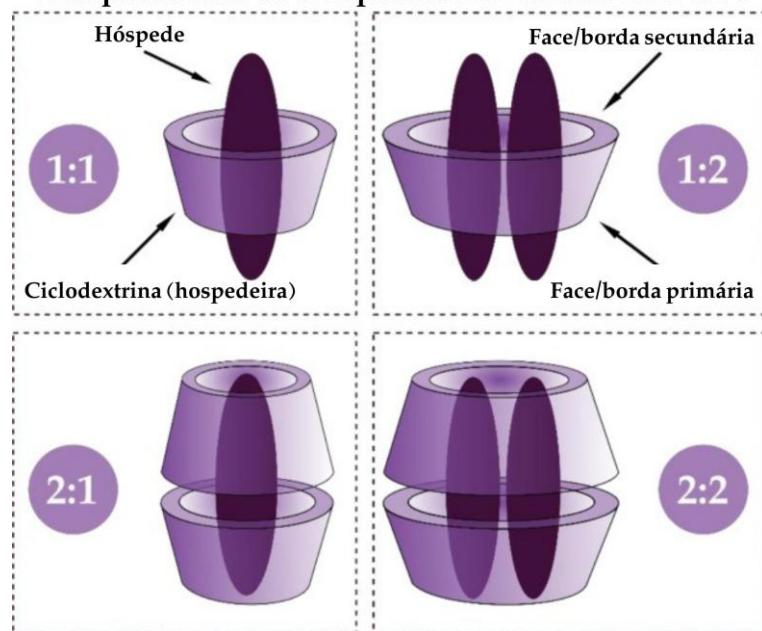
Outra possibilidade de modificação química é a produção de pró-fármacos, que podem fornecer maior solubilidade com a adição de grupos hidrofílicos (Hashmi *et al.*, 2025). Pró-fármacos são capazes de não apenas melhorar a solubilidade, como também a permeabilidade e estabilidade dos compostos, porém suas limitações incluem principalmente o risco de variabilidade entre indivíduos quanto à taxa metabólica e/ou polimorfismos genéticos (Markovic; Ben-Shabat; Dahan, 2020; Sanches; Ferreira, 2019).

Além disso, a co-cristalização também possibilita favorecer a solubilidade de compostos, porém tem limitações como a necessidade de triagem extensa para seleção do co-formador adequado, alto custo e dificuldade de escalabilidade (Sathisaran; Dalvi, 2018), apesar de sua vantagem principal, que é o potencial de melhora da solubilidade e processabilidade do composto (Manchanda; Kumar; Nanda, 2021).

2.2 COMPLEXOS DE INCLUSÃO

Os complexos de inclusão (CI) são estruturas onde uma molécula “hóspede” é encapsulada na cavidade da ciclodexrina (CD), que atua como molécula “hospedeira” (Figura 1). Essa interação ocorre principalmente por forças hidrofóbicas, interações de Van der Waals e ligações de hidrogênio, e permite a melhoria das propriedades físico-químicas do composto tornando-o mais solúvel e estável, além de aumentar sua biodisponibilidade (Chaudhary; Patel, 2013).

Figura 1 – Estequiometria de complexos de inclusão formados em diferentes proporções CD:droga.
Estequiometria de complexos de inclusão com CDs



Fonte: Adaptado de (Cid-Samamed *et al.*, 2022).

Diversos métodos podem ser empregados para a obtenção de CIs, como a liofilização, co-precipitação, spray drying, moagem, irradiação com microondas, entre outros (Chaudhary; Patel, 2013; Cid-Samamed *et al.*, 2022). A escolha do método de preparação é dependente das propriedades físico-químicas tanto da CD quanto do composto encapsulado (Chaudhary; Patel,

2013). Em geral, a complexação representa uma estratégia eficaz para permitir o uso terapêutico desses compostos hidrofóbicos (Suvarna; Gujar; Murahari, 2017). No entanto, no caso dos IFAVs, esses complexos podem ser inviáveis devido às estruturas complexas, que muitas vezes não são compatíveis com as cavidades disponíveis das ciclodextrinas, o que restringe a aplicação dessa técnica a IFAVs isolados de peso molecular adequado (Prodea *et al.*, 2022).

2.3 SURFACTANTES E SISTEMAS LIPÍDICOS

O uso de sistemas lipídicos e surfactantes é uma estratégia bem consolidada para o incremento da solubilidade de ativos pouco solúveis, sendo a abordagem mais comum a formação de micelas, que encapsulam os compostos no interior hidrofóbico enquanto a extremidade hidrofílica fica exposta, promovendo aumento substancial da solubilidade e biodisponibilidade do ativo (De Freitas Araújo Reis *et al.*, 2021). É possível utilizar uma combinação de surfactantes que promova efeito sinérgico (Prajapati *et al.*, 2025), porém é necessário atentar-se à formulação adequada do sistema, visto que os surfactantes podem causar efeitos adversos quando utilizados em concentrações elevadas (De Freitas Araújo Reis *et al.*, 2021; Prajapati *et al.*, 2025).

Outras estratégias incluem o uso de sistemas emulsionados, que podem ser microemulsões ou até mesmo nanoemulsões, lipossomas, emulsões convencionais, etc. Esses sistemas, além de incrementar a solubilidade, podem agir como proteção, evitando a degradação dos compostos e facilitando sua absorção através da promoção de estado de supersaturação (Pandi *et al.*, 2020; Williams *et al.*, 2013)

2.4 REDUÇÃO DE PARTÍCULAS

A redução do tamanho de partículas (micronização ou nanonização) trata-se de técnicas de modificação física que aumenta a área superficial do ativo, permitindo maior área de contato e, consequentemente, acelerando a taxa de dissolução conforme a equação de Noyes-Whitney (Zhang *et al.*, 2018).

Essas técnicas são amplamente aplicáveis, escalonáveis e já foram utilizadas com sucesso em produtos comerciais, apresentando vantagens como a melhora da dissolução e, no caso da nanonização, aumento da solubilidade aparente (Jermain; Brough; Williams, 2018; Zhang *et al.*, 2018). Apesar disso, essa estratégia possui limitações como instabilidade física e risco de agregação das partículas e há a possibilidade de alguns fármacos não possibilitarem a redução adequada, como no caso de compostos pegajosos (Quodbach *et al.*, 2025)

2.5 DISPERSÕES SÓLIDAS

Por fim, a produção de dispersões é uma estratégia eficaz de incremento da solubilidade, permitindo obter tamanho de partículas homogêneo, aumento da estabilidade, reduzir a inativação de primeira passagem de fármacos, etc. (Kalyanwat, R., Patel, S., 2010). Essa estratégia possui poucas desvantagens, como a possível instabilidade do sistema amorfo, possibilitando recristalização, sensibilidade à umidade e desafios de escalonamento (B; Ghosh, 2025)

Apesar disso, sua aplicação demonstra vantagens significativas, como aumento expressivo da taxa de dissolução e absorção dos fármacos, capacidade de mascarar o sabor de substâncias ativas, redução da degradação em relação ao fármaco isolado, flexibilidade para modular perfis de liberação, etc. (Guimarães; Cavaco-Paulo; Nogueira, 2021).

Em vista dessas vantagens, o trabalho tem como foco explorar as dispersões sólidas, tendo em vista sua versatilidade e eficácia expressivas, tendo por vezes demonstrado resultados clínicos superiores em relação às demais técnicas (B; Ghosh, 2025; Bikaris, 2011; Gupta *et al.*, 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a capacidade de dispersões sólidas amorfas (DSAs) de superar as limitações de solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade de insumos farmacêuticos ativos de origem vegetal (IFAVs), além de delinear perspectivas para o desenvolvimento futuro de formulações fitofarmacêuticas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Mapear estudos existentes sobre a produção de DSAs contendo IFAVs, destacando as lacunas observadas;
- Identificar as principais limitações do uso de IFAVs em formulações, que levam à necessidade de amorfização;
- Analisar os métodos de produção descritos na literatura para obtenção de DSAs contendo IFAVs;
- Delinear os métodos de caracterização das DSAs produzidas, observando frequência e aplicação para formulações contendo IFAVs;
- Discutir o potencial das DSAs em possibilitar a veiculação de IFAVs em formulações farmacêuticas, além de fornecer perspectivas futuras para o uso dessa estratégia.

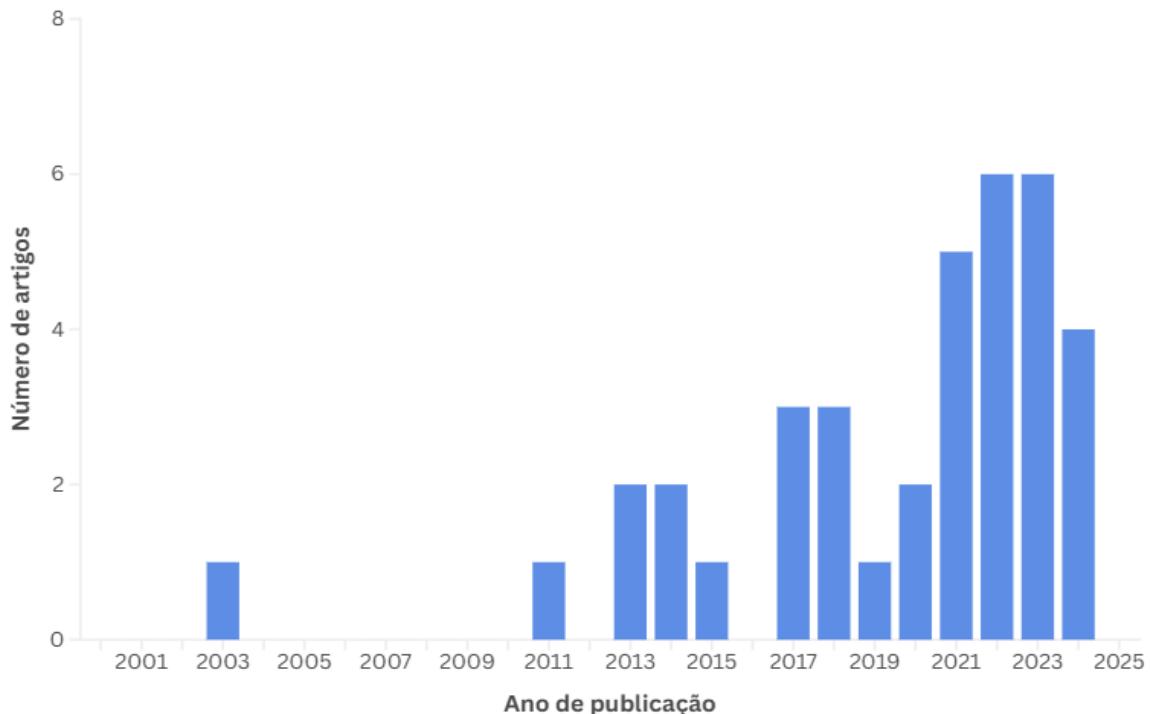
4 METODOLOGIA

A presente revisão foi conduzida através de uma busca estruturada em duas bases de dados: ScienceDirect e PubMed. A estratégia de busca no ScienceDirect utilizou a seguinte combinação de palavras-chave e descritores booleanos: "Amorphous Solid Dispersions" AND ("plant extract" OR plant OR vegetal OR "Botanical Extract" OR herb) AND ("Bioavailability" OR "solubility" OR "stability"). No PubMed, os termos de busca foram: ("solid dispersion" OR "amorphous solid dispersion" OR ASD OR ASDs) AND ("plant extract" OR "botanical" OR "herbal" OR "phytochemical" OR "plant-derived") AND ("solubility" OR "bioavailability" OR "stability").

A busca resultou em 368 artigos publicados em inglês ou português entre os anos de 2000 e 2025 (Figura 2). Para triagem inicial, foram selecionados apenas artigos experimentais, reduzindo este número para 190, publicados de 2003 a 2025. Na etapa seguinte, os artigos foram triados novamente utilizando como critérios de inclusão a presença dos termos "amorphous solid dispersion" ou "solid dispersion" no título, resumo e/ou palavras-chave, além de disponibilidade *open access*. Esse refinamento resultou em 79 artigos. Finalmente, durante a leitura do texto completo, foram realizadas novas exclusões para duplicatas e estudos nos quais os IFAVs não eram o foco central. A seleção final compreendeu 37 artigos, cuja distribuição por ano de publicação pode ser observada na Figura 3.

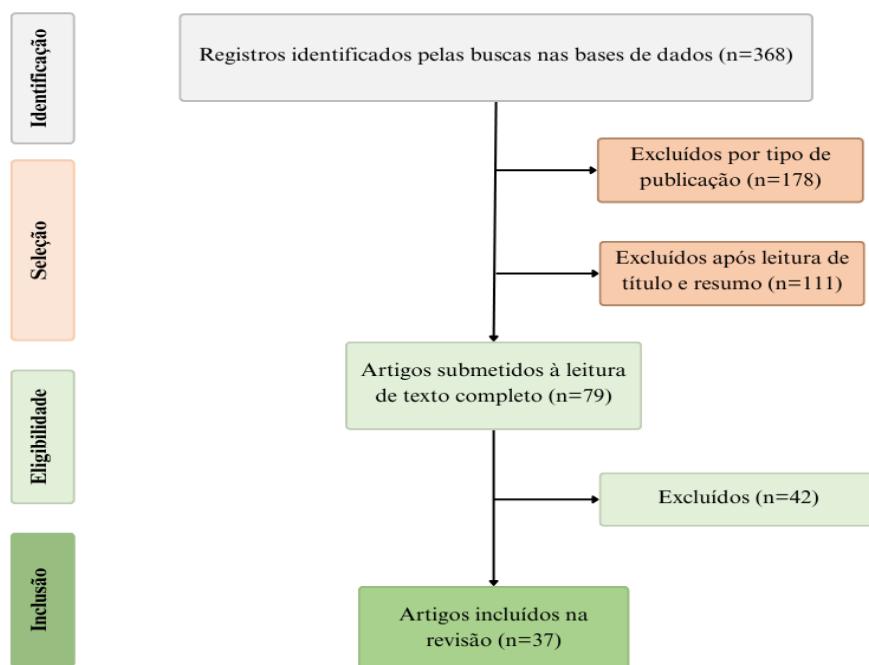
Embora a estratégia de pesquisa tenha seguido procedimentos sistemáticos, nenhum protocolo de revisão foi registrado. Portanto, o estudo é melhor caracterizado como uma revisão integrativa, integrando evidências de diferentes estudos para fornecer uma visão geral abrangente da aplicação de dispersões sólidas amorfas a insumos farmacêuticos ativos derivados de plantas.

Figura 2 – Distribuição dos artigos por ano de publicação.



Fonte: Autoria própria (2025).

Figura 3 – Fluxograma de estratégia de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria (2025).

5 RESULTADOS

O uso de IFAVs em DSAs apresenta avanços promissores, mas ainda enfrenta desafios técnicos e científicos que limitam sua aplicação clínica e industrial. O principal obstáculo são as propriedades dos IFAVs, visto que compostos vegetais frequentemente apresentam baixa solubilidade aquosa, instabilidade química e tendência à degradação durante o processamento, o que compromete a eficácia da DSA (Budiman et al., 2024; Lee et al., 2013; Mohapatra; Agrawal; Sahu, 2021).

Em particular, as dificuldades dos IFAVs brutos, como a variabilidade química, a presença de misturas complexas de fitoquímicos, impurezas, e variações sazonais ou geográficas, causam dificuldades na padronização, a reproduzibilidade e o controle de qualidade das formulações, além de dificultar a possibilidade de prever o comportamento físico-químico na matriz polimérica, o que torna a necessidade de esforços de caracterização e purificação fundamentais para garantir estabilidade e desempenho farmacêutico (Budiman et al., 2024; Mohapatra; Agrawal; Sahu, 2021).

Além dos IFAVs, os polímeros também representam um ponto crucial onde a seleção adequada é crítica pois, apesar de muitos polímeros sintéticos serem amplamente utilizados, podem apresentar limitações de biocompatibilidade, toxicidade residual e sustentabilidade. Por isso, polímeros semissintéticos e naturais emergem como alternativas, mas ainda requerem validação quanto à capacidade de estabilizar o estado amorfo e modular a liberação dos ativos vegetais (Budiman et al., 2025; Saha et al., 2023). A compatibilidade entre o insumo vegetal e o polímero, além da capacidade de evitar recristalização e degradação, são um desafio central dessa seleção (Baghel; Cathcart; O'reilly, 2016; He; Ho, 2015).

Os métodos de preparação também representam uma fonte de dificuldades, pois exigem otimização para evitar degradação térmica ou química dos compostos vegetais, possibilitar a escalabilidade industrial e o controle de parâmetros críticos, como temperatura e umidade e garantir a estabilidade e desempenho das DSAs produzidas (Bhatta et al., 2025; Saha et al., 2023; Tambe et al., 2022).

Portanto, para viabilizar o uso de insumos vegetais em DSAs, é importante considerar os diversos aspectos que influenciam no desempenho das formulações finais, que serão discutidos a seguir.

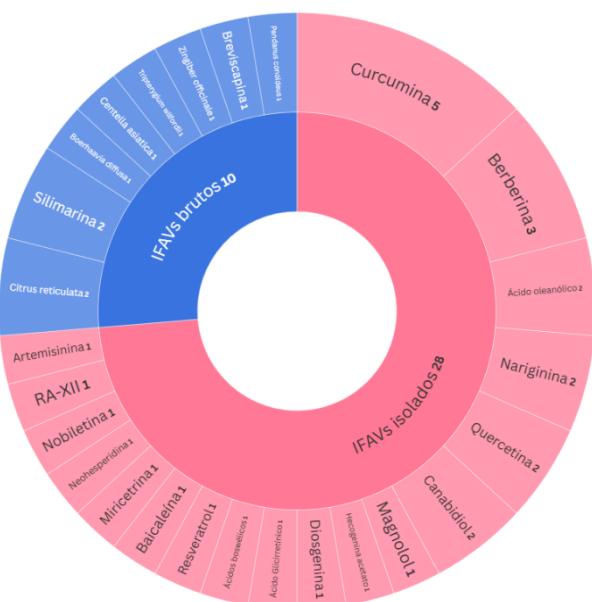
5.1 CARACTERÍSTICAS E LIMITAÇÕES DE INSUMOS ATIVOS FARMACÊUTICOS DE ORIGEM VEGETAL (IFAVS)

IFAVs variam desde extratos brutos e outros derivados até compostos isolados obtidos de espécies vegetais, e são amplamente utilizados na medicina tradicional. Atualmente, o interesse na incorporação dessas substâncias a formulações fitofarmacêuticas tem crescido significativamente, motivado pelo amplo espectro de atividades biológicas exibido pelos compostos fitoquímicos (Santos *et al.*, 2011), incluindo ação anti-inflamatória, antioxidante, anticâncer, neuroprotetora, entre outras.

No entanto, a baixa solubilidade aquosa característica de muitos desses compostos bioativos representa uma grande limitação para sua aplicação terapêutica (Rey, 2017; Silva *et al.*, 2015). Como resultado, a absorção oral é frequentemente comprometida, levando à redução da eficácia terapêutica. Para superar esse desafio, a amorfização surgiu como uma estratégia promissora para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade dos IFAVs (Rey, 2017).

Até o momento, relativamente poucos estudos relataram a incorporação de IFAVs brutos em DSAs enquanto compostos isolados têm sido mais frequentemente investigados (Figura 4). O quadro 1 resume as principais especificidades que destacam a necessidade de amorfização desses insumos.

Figura 4 – Frequência e classificação dos IFAVs descritos.



Fonte: Autoria própria (2025).

Quadro 1 – Características dos IFAVs descritos na literatura.

IFAVs brutos				
Espécie	Composto(s) majoritário(s)	Ações biológicas	Limitações	Referência(s)
<i>Pandanus conoideus</i>	β -caroteno	Antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora e hipoglicemiante	Baixa biodisponibilidade; baixa solubilidade; baixa dispersão; lipofilicidade.	(Fitri <i>et al.</i> , 2024)
<i>Citrus reticulata</i>	Hesperidina, Nobilidina, rutina, naringina e Tangeretina	Antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer e antiepiléptica.	Baixa solubilidade, necessidade de solventes orgânicos para extração; Baixa biodisponibilidade; estabilidade; baixa permeabilidade de membrana.	(Sharma <i>et al.</i> , 2023; Zhu <i>et al.</i> , 2022)
<i>Boerhaavia difusa</i>	Boeravinona B	Antiasmática, diurética, nefroprotetora, antirreumática, analgésica, hepatoprotetora, digestiva, antiespasmódica,	Higroscopidade e dificuldade de processamento do extrato; alto peso molecular; lipofilicidade; baixa solubilidade.	(Bhalodiya <i>et al.</i> , 2021)

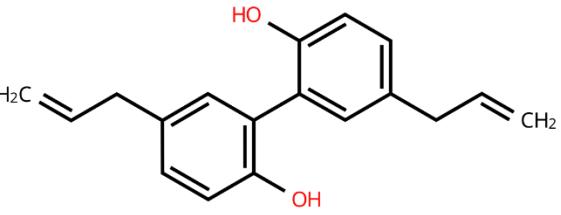
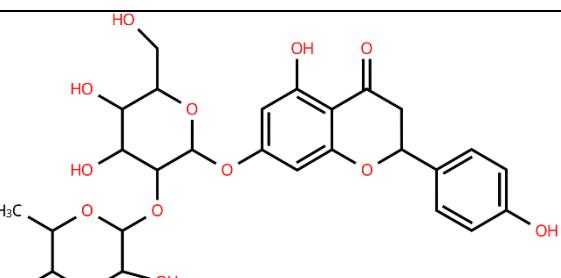
		anticonvulsivante e antiestresse.		
<i>Centella asiática</i>	Asiaticosideo e madecassosideo	Antiulcerogênica	Baixa solubilidade	(Wannasarit <i>et al.</i> , 2020)
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Triptolida e Celastrol	Anti-inflamatória, antineoplásica e imunossupressiva	Propriedades farmacocinéticas e físico- químicas difíceis; toxicidade; frequência de administração elevada	(Naeem <i>et al.</i> , 2023)
<i>Zingiber officinale</i>	6-gingerol	Anti-inflamatória, gastroprotetora, antioxidante, anticâncer e antibacteriana	Baixa solubilidade; baixo tempo de meia-vida	(Kaewkroek <i>et al.</i> , 2022)
<i>Silybum marianum</i> (Silimarina)	Silibina	Anticâncer, antiviral, antifibrótica	Baixa solubilidade; baixa permeabilidade de membrana; baixa biodisponibilidade	(Mohylyuk <i>et al.</i> , 2021; Sherikar <i>et al.</i> , 2021)
Breviscapina	Escutelarina	Cardioprotetora, antioxidante, proteção	Baixa solubilidade; baixa biodisponibilidade	(Cong <i>et al.</i> , 2014)

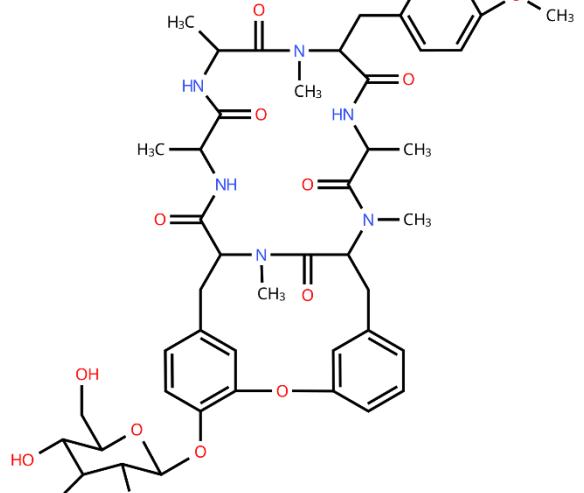
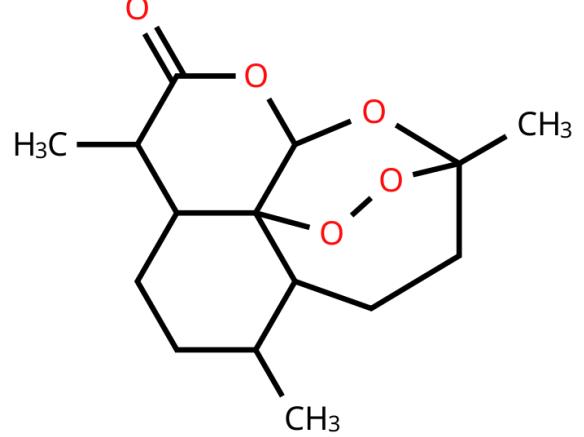
		cardiovascular, anti-hemorrágica		
<i>IFAVs isolados</i>				
Composto	Estrutura	Ações biológicas	Limitações	Referência(s)
Ácidos boswélicos	-	Anti-inflamatória, antiartrítica, imunomoduladora, hipolipidêmica, anticâncer	Baixa solubilidade; baixa biodisponibilidade; lipofilicidade	(Tambe; Pandita, 2018)
Berberina		Antidiarreica, hipoglicêmica, anticâncer, anti-inflamatória, antioxidante, antibiótica, antiparasitária, imunossupressora, neuroprotetora	Lipofilicidade; baixa solubilidade; baixa biodisponibilidade; baixa permeabilidade de membrana	(Guo <i>et al.</i> , 2017; Shi <i>et al.</i> , 2015; Zhaojie <i>et al.</i> , 2014)
Curcumina		Antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer,	Baixa solubilidade; baixa permeabilidade de membrana; baixa	(Ishtiaq <i>et al.</i> , 2024; Silva De Sá <i>et al.</i> , 2019; Wong <i>et al.</i> , 2018;

		neuroprotetora, antimicrobiana, cicatrizante, prevenção de doenças crônicas	biodisponibilidade; Estabilidade física.	Yusuf <i>et al.</i> , 2024; Zhang <i>et al.</i> , 2021a)
Resveratrol		Cardioprotetora, anticâncer, antiviral, neuroprotetora	Baixa solubilidade; baixa biodisponibilidade; metabolismo rápido.	(Yu <i>et al.</i> , 2023)
Baicaleina		Antioxidante, anti- inflamatória, antibacteriana	Baixa biodisponibilidade; baixa solubilidade.	(Gao <i>et al.</i> , 2024)

Nobiletina		Anti-demência, anticâncer, anti-apoptótica, antioxidante, anti-inflamatória, hepatoprotetora	Baixa biodisponibilidade; baixa solubilidade	(Onoue <i>et al.</i> , 2013)
Quercetina		Antioxidante, anti-hipertensiva, antiviral, antibacteriana, anticâncer, cardioprotetora	Baixa biodisponibilidade; baixa solubilidade	(Otto; Otto; De Villiers, 2013; Van Hecke; Benali, 2022)
Miricetina		Antioxidante, antiviral, antibacteriana, anticâncer, hipoglicêmica, antiobesidade	Baixa biodisponibilidade; baixa solubilidade	(Mureșan-Pop <i>et al.</i> , 2017)

Neohesperidina		Anti-inflamatória, anti-alérgica, antioxidante, antiestrogênica, neuroprotetora, anti- proliferativa, hipoglicêmica	Baixa biodisponibilidade, baixa solubilidade;	(Li <i>et al.</i> , 2022)
Canabidiol		Anti-inflamatória, antioxidante, antiepiléptica, antiespástica, anticâncer, analgésica, neuroprotetora, ansiolítica, antipsicótica, antiviral	Metabolismo de primeira passagem; lipofilicidade; baixa biodisponibilidade (~13%)	(Koch <i>et al.</i> , 2023; Li <i>et al.</i> , 2023)
Acetato de hecogenina (HA)		Gastroprotetora, analgésica,	Baixa solubilidade	(Moreira <i>et al.</i> , 2018)

		antioxidante, anticâncer		
Magnolol		Antioxidante, anticâncer, anti- inflamatória, antiangiogênica, antibacteriana, antifúngica, melhora do desempenho de crescimento de galinhas/frangos, melhora da qualidade da clara de ovos	Baixa biodisponibilidade (~5%); baixa solubilidade	(Cao <i>et al.</i> , 2023)
Naringina		Antioxidante, anti- inflamatória, antiobesidade, analgésica	Baixa solubilidade; baixa absorção oral; baixa biodisponibilidade	(Ishimoto <i>et al.</i> , 2022; Li <i>et al.</i> , 2022)

RA-XII		Anticâncer, antiangiogênica, antimetastática e inibidora de autofagia	Baixa solubilidade; baixa permeabilidade de membrana; instabilidade no TGI.	(Liu <i>et al.</i> , 2021)
Artemisinina		Anti-malária	Baixa solubilidade; baixa absorção intestinal.	(Van Nijlen <i>et al.</i> , 2003)

Ácido oleanólico		hepatoprotetiva, anti-inflamatória, antibacteriana e antiúlcera	Baixa solubilidade; baixa permeabilidade de membrana; baixa biodisponibilidade	(Gao <i>et al.</i> , 2017; Tong <i>et al.</i> , 2011)
Diosgenina		Anticâncer, cardioprotetora, reguladora de lipídios, neuroprotetora, imunomoduladora, anti-inflamatória	Baixa biodisponibilidade (~7%); baixa solubilidade; hidrofobicidade	(Liu <i>et al.</i> , 2020)

Ácido Glicirretínico		Antialérgica, antimicrobiana, antiviral, hepatoprotetora, anticâncer, imunomoduladora, anti-inflamatória	Hidrofobicidade; solubilidade; solubilidade pH dependente; baixa biodisponibilidade	(Wang <i>et al.</i> , 2022)
----------------------	--	--	--	-----------------------------

Fonte: Autoria própria (2025).

A aplicação de DSAs tem sido investigada como uma estratégia para superar as limitações intrínsecas dos IFAVs, que muitas vezes apresentam baixa solubilidade aquosa, baixa permeabilidade, instabilidade química e metabolismo rápido. Um número crescente de pesquisas demonstra que a amorfização não apenas melhora as propriedades físico-químicas, como solubilidade, taxa de dissolução e biodisponibilidade, mas também aumenta os resultados farmacológicos em um amplo espectro de compostos naturais, incluindo flavonoides, alcaloides, terpenos, triterpenos e polifenóis.

A composição química dos IFAVs exerce um impacto direto no sucesso das DSAs produzidas, o que representa uma das dificuldades na obtenção dessas formulações. No caso de IFAVs brutos, a inclusão de IFAVs em DSAs ainda apresenta algumas limitações, o que justifica o número reduzido de registros obtidos na revisão. A principal destas limitações refere-se à complexidade química e à variabilidade observadas nos IFAVs brutos, o que torna mais difícil a padronização, a caracterização e o controle de qualidade dos produtos obtidos (Dos Santos et al., 2025; Mohapatra; Agrawal; Sahu, 2021). Esses IFAVs apresentam tendência a produzir póis higroscópicos, pouco fluidos e de difícil processamento, o que prejudica a obtenção, a reprodutibilidade e o desempenho das formulações obtidas (Dos Santos et al., 2025). Além disso, os múltiplos componentes presentes nos extratos dificultam a predição das interações químicas com os carreadores, o que pode prejudicar a formação de uma matriz amorfa estável (Mohapatra; Agrawal; Sahu, 2021).

Ademais, os IFAVs isolados também podem apresentar limitações relacionadas à sua estrutura química. Os polifenóis e flavonoides são frequentemente relatados, mas enfrentam desafios estruturais como a baixa solubilidade aquosa, relacionada à hidroxilação de cada composto, onde compostos com número de hidroxilos menor são mais estáveis que aqueles com um número maior (Berga et al., 2023). Outro ponto importante é a presença de interações π - π hidrofóbicas, que promovem a auto-agregação em meio aquoso, limitando a dissolução como observado por Deogratias et al. (2022) para modelo de luteolina.

Outra classe presente nos artigos revisados são os alcaloides, sendo a berberina o principal composto dessa classe. Sua estrutura confere baixa permeabilidade de membrana, por serem substratos para transportadores de efluxo como a P-gp, além de lipofilicidade e rápido metabolismo pelas enzimas do CYP3A4 (Murakami; Bodor; Bodor, 2023; Yan et al., 2018). Por fim, outra classe frequente nos estudos avaliados são os terpenos/terpenoides, que são limitados pela baixa solubilidade e biodisponibilidade acompanhados da instabilidade química (Atriya et al., 2023; Lima et al., 2016). Compostos dessa classe, especialmente aqueles onde há presença do anel lactona, apresentam extensa reatividade metabólica, sendo substrato das

enzimas do CYP3A4 e problemas de absorção devido ao pH gastrointestinal e efluxo mediado pela P-gp (Yu *et al.*, 2021). Além disso, os monoterpenos, mais voláteis, muitas vezes sofrem degradação térmica e oxidativa durante o processamento (Mahanta *et al.*, 2021).

Um dos desafios mais recorrentes para os fitoquímicos é sua baixa solubilidade intrínseca, que compromete a dissolução e a eficácia terapêutica. Vários estudos demonstraram que a amorfização pode resolver diretamente essa barreira. Por exemplo, o principal bioativo do gengibre, o 6-gingerol, apresentou melhor solubilidade e redução da IC50 em células de adenocarcinoma gástrico após a formulação de DSA (Jiang; Wang; Mi, 2008; Kaewkroek *et al.*, 2022). Da mesma forma, o β -caroteno isolado da *Pandanus conoideus* (Fitri *et al.*, 2024), a baicaleína (Gao *et al.*, 2024) e o ácido oleanólico (Gao *et al.*, 2017; Tong *et al.*, 2011) apresentaram aumentos significativos na dissolução e biodisponibilidade após serem incorporados em DSAs. No caso do resveratrol, Yu *et al.* (2023) relatou uma melhoria na solubilidade com Soluplus e PVP K-30, embora os perfis de dissolução variassem dependendo do polímero, destacando o papel crítico da seleção do excipiente. Esses exemplos ressaltam a capacidade das DSAs de transformar compostos com solubilidade aquosa insignificante em candidatos farmacologicamente viáveis.

Outros fitoquímicos enfrentam diversos desafios farmacocinéticos, incluindo baixa permeabilidade de membrana, transporte por bombas de efluxo e extensivo metabolismo de primeira passagem, onde estratégias de amorfização se provam benéficas. A berberina, apesar de seu amplo potencial farmacológico, é limitada por sua biodisponibilidade oral inferior a 1% devido à lipofilicidade, efluxo mediado pela glicoproteína P (P-gp) e metabolismo (Raju; Kulkarni; Waikar, 2019; Shi *et al.*, 2015; Zhaojie *et al.*, 2014).

DSAs ternárias aumentaram a permeabilidade em modelos Caco-2 e melhoraram a atividade hipoglicemiante *in vivo* (Shi *et al.*, 2015; Zhaojie *et al.*, 2014), enquanto Guo *et al.* (2017) observaram redução do IC50 em células de câncer colorretal com uma DSA contendo Eudragit S100. Benefícios comparáveis foram relatados para artemisinina (Van Nijlen *et al.*, 2003), canabidiol (CBD) (Koch *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2023), naringenina (Ishimoto *et al.*, 2022) e diosgenina (Liu *et al.*, 2020), com formulações alcançando absorção superior, dissolução aprimorada e, em alguns casos, meia-vida prolongada. Em conjunto, esses achados demonstram como as DSAs podem superar não apenas limitações de solubilidade, mas também barreiras de biodisponibilidade sistêmica.

A amorfização também tem sido aplicada a preparações herbais tradicionais, modernizando seu uso farmacológico. Extratos de *Tripterygium wilfordii*, ricos em triptolida e celastrol, foram reformulados como DSAs com liberação controlada, melhorando tanto a

solubilidade quanto a atividade antibacteriana (Naeem *et al.*, 2023; Zhang *et al.*, 2021b). No caso de *Citri Reticulatae Pericarpium* (CRP), métodos de extração baseados em DSAs aumentaram o rendimento ao oferecer uma alternativa mais simples e sustentável às técnicas convencionais (Li *et al.*, 2009; Zhu *et al.*, 2022), com estudos subsequentes mostrando atividade antiepileptica aprimorada em zebrafish (Sharma *et al.*, 2023). De forma semelhante, DSAs preparadas a partir do extrato da raiz de *Boerhaavia diffusa* (Bhalodiya *et al.*, 2021) e de glicosídeos de *Centella asiatica* (Wannasarat *et al.*, 2020) não apenas melhoraram a dissolução, mas também resultaram em efeitos antioxidantes e antiulcerosos superiores *in vivo*. Esses casos destacam o papel das DSAs em aproximar a medicina tradicional da ciência moderna de formulações.

Além das melhorias físico-químicas, diversos estudos demonstram que as DSAs podem potencializar a atividade biológica, com o aumento da solubilidade refletindo, em última instância, em benefícios terapêuticos. Por exemplo, dispersões de silimarina aumentaram a dissolução em até cinco vezes, acompanhadas por melhora nos efeitos anti-inflamatórios e hepatoprotetores (Mohylyuk *et al.*, 2021; Sherikar *et al.*, 2021), enquanto DSAs de acetato de hecogenina (HA) ampliaram os efeitos analgésicos em modelos de dor neuropática (Moreira *et al.*, 2018). A curcumina, apesar de sua ampla bioatividade, sofre com baixa biodisponibilidade; múltiplas estratégias de DSA não apenas melhoraram sua solubilidade, como também resultaram em efeitos antimicrobianos, antioxidantes e anti-inflamatórios mais pronunciados (Ishtiaq *et al.*, 2024; Silva De Sá *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2018; Yusuf *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2021a). Outros exemplos notáveis incluem o RA-XII, um composto antitumoral de *Rubia yunnanensis*, no qual uma DSA baseada em solventes eutéticos naturais profundos (NADES) aumentou a solubilidade oral e a citotoxicidade (Liu *et al.*, 2021), e o magnolol, que apresentou maior exposição plasmática e efeitos antioxidantes e promotores de crescimento aprimorados em frangos após a amorfização (Cao *et al.*, 2023). Coletivamente, esses achados indicam que as DSAs podem ir além das melhorias orientadas para a formulação, proporcionando ganhos terapêuticos.

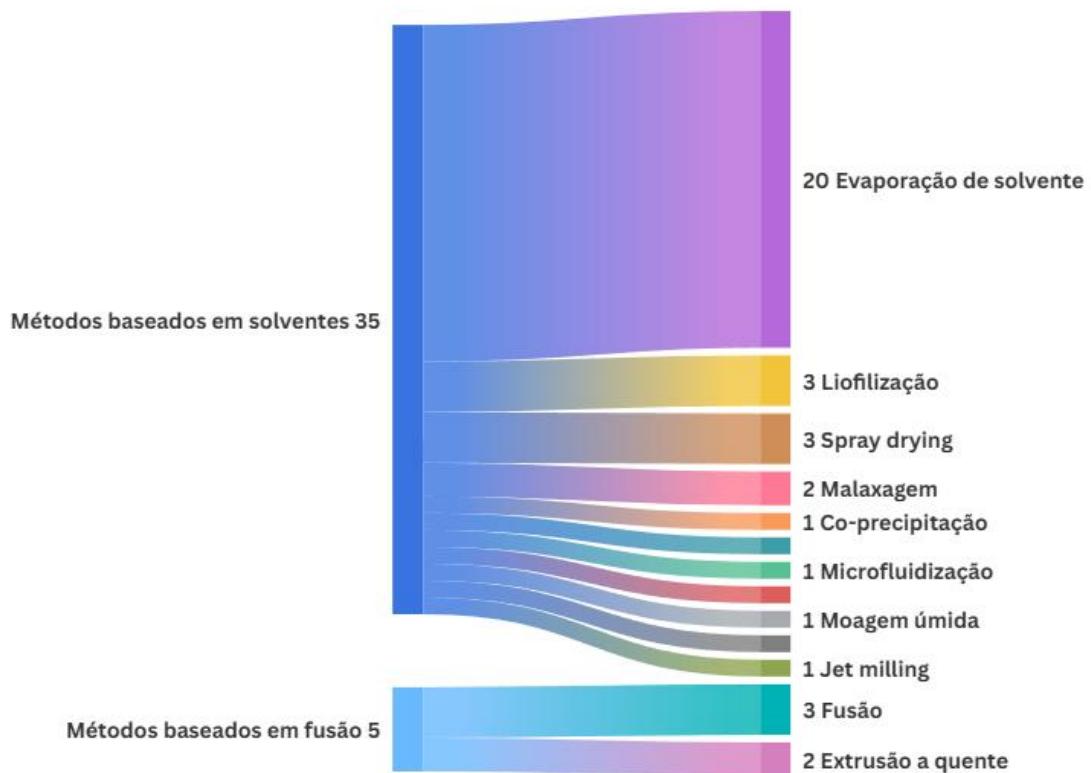
De modo geral, a performance de DSAs com IFAVs emerge de um equilíbrio multifatorial: enquanto as propriedades físico-químicas da molécula ou extrato estabelece limites de base, o design da formulação, particularmente a escolha de polímeros e métodos de processamento, determina o grau no qual essas barreiras podem ser atenuadas. Portanto, é crucial avaliar mais profundamente as estratégias de produção para o entendimento de como as decisões tecnológicas afetam a estabilidade, escalabilidade e o desfecho farmacológico das formulações.

5.2 ESTRATÉGIAS DE PRODUÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS (DSAS)

Dispersões sólidas amorfas (DSAs) são sistemas onde o composto ativo de interesse é disperso molecularmente em uma matriz polimérica hidrofílica em estado desordenado. Seu uso tem sido amplamente descrito na literatura como uma estratégia promissora para o aumento da biodisponibilidade de compostos de baixa solubilidade em meio aquoso, especialmente aqueles caracterizados como “Classe II” no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), dispersando-os na fase amorfa dentro da matriz polimérica hidrofílica (Neuwirth *et al.*, 2023). Além da melhora termodinâmica da solubilidade, DSAs são capazes de gerar soluções metaestáveis supersaturadas, nas quais resultam no aumento do transporte do composto ativo pela membrana epitelial do aparelho gastrointestinal. Essa vantagem não é comumente observada em outras estratégias de aumento da solubilidade, como a solubilização por meio de micelas ou a complexação com ciclodextrina (Liu; Taylor; Edgar, 2015).

A produção de DSAs pode ser alcançada por meio de duas abordagens principais: métodos baseados na fusão e métodos baseados na utilização de solventes. Cada técnica apresenta suas especificações quanto vantagens e limitações, que influenciam diretamente na caracterização do produto final. Portanto, a escolha de um método apropriado deve considerar múltiplos fatores, incluindo as propriedades físico-químicas tanto do composto ativo quanto dos carreadores, o perfil de liberação desejado, custo e escalabilidade. A Figura 5 ilustra os métodos de produção empregados na literatura para Princípios Ativos Farmacêuticos derivados de plantas, juntamente com sua distribuição.

Figura 5 – Gráfico representando os métodos de produção utilizados para Princípios Ativos Farmacêuticos derivados de plantas.



Fonte: Autoria própria (2025)

Como é possível observar no gráfico, DSAs envolvendo Princípios Ativos Farmacêuticos derivados de plantas vêm sendo predominantemente produzidos utilizando métodos baseados em solventes, com a evaporação de solventes sendo o método empregado com maior frequência. Essa técnica é vastamente utilizada devido a sua simplicidade e custo relativamente baixo; no entanto, também apresenta suas desvantagens, como a presença potencial residual de solventes orgânicos e o risco da separação de fases durante a secagem (Cao *et al.*, 2015; Trasi *et al.*, 2020). Os métodos e suas aplicações específicas estão resumidos no Quadro 2.

Quadro 2 – Vantagens e desvantagens dos métodos de produção de DSAs descritos.

Técnica	Vantagens	Desvantagens	Referências
Evaporação de solvente	Método simples e de baixo custo.	Resíduos de solventes, chance de separação de fases dos solventes.	(Cao <i>et al.</i> , 2015; Trasi <i>et al.</i> , 2020)
Spray drying	Menor quantidade de material necessária, custo relativamente baixo, pode ser usada em ativos termolábeis e com pontos de fusão altos, fácil controle do tamanho das partículas, versátil quanto aos produtos usados, processamento contínuo controlável, escalabilidade, pode produzir amorfização em cargas de fármaco maiores, etc.	Temperatura pode causar degradação dos compostos, resíduo de solventes e adesão às paredes da câmara de secagem, sensível a mudanças na taxa de fluxo, desafios de escalabilidade (modificações na trajetória das gotículas, taxa de evaporação, tempo de secagem, etc.).	(Davis; Walker, 2018; Davis; Potter; Walker, 2018; Singh; Van Den Mooter, 2016; Ziae <i>et al.</i> , 2019)
Liofilização	Preserva estruturas frágeis, útil para fármacos sensíveis ao calor	Alto custo, tempo de processamento longo, não adequado para polímeros insolúveis em água, risco de colapso da estrutura amorfá	(Leuner; Dressman, 2000; Pandi <i>et al.</i> , 2020)
Spray freeze drying	Alto rendimento, menor tamanho de partículas, menor estresse sobre os insumos, produto poroso (alta área de superfície), controle sobre o tamanho de partículas	Limitação no solvente utilizado (baixa compatibilidade com solventes orgânicos), produz dispersões porosas e pouco densas que podem ser estruturalmente frágeis	(Bhujbal <i>et al.</i> , 2021)
Coprecipitação	Produção de partículas homogêneas, possível amorfização total do ativo	Uso de solventes orgânicos, difícil remoção de solventes residuais	(Pandi <i>et al.</i> , 2020)

Moagem a jato	Processo contínuo, não utiliza solventes, redução significativa do tamanho de partícula	Alta energia pode gerar calor e degradação, instabilidade do estado amorfo, pode haver perdas no processamento,	(Loh; Samanta; Heng, 2015; Peltonen; Hirvonen, 2018)
Co-moagem	Método "verde", alto rendimento, sem necessidade de solventes	Pode gerar alto estresse mecânico, dificuldades na homogeneidade em larga escala	(Saberi <i>et al.</i> , 2023)
Moagem úmida	Útil para drogas de alto teor de umidade, conveniente, boa escalabilidade, simples, baixo custo	Diminuição de partícula limitada	(Rashed; Dadashzadeh; Bolourchian, 2022)
Malaxagem	Método simples, baixo custo, não utiliza solventes, fácil escalabilidade, alto rendimento	-	(Attia <i>et al.</i> , 2021; Lariza <i>et al.</i> , 2012)
Microfluidização	Redução do tamanho de partículas, homogeneidade das partículas, fabricação contínua	Equipamentos de alto custo, pouco relatada	(Figueiredo <i>et al.</i> , 2025)
Microondas	Rápido, baixo consumo de energia	Técnica experimental, pouca aplicação industrial	(Pandi <i>et al.</i> , 2020)
Extrusão a quente	Processo livre de solventes, produção contínua, pode produzir DSAs para liberação imediata ou controlada, tempo de produção reduzido, boa escalabilidade, melhora do fluxo de pó	Custo inicial, de operação e manutenção altos, sensível a variações térmicas, complexidade na otimização do processo, limitação para ativos termossensíveis, cristalização residual.	(Czajkowski <i>et al.</i> , 2024; Davis; Potter; Walker, 2018; Matić <i>et al.</i> , 2021; Sacher <i>et al.</i> , 2020)

Fusão	Não utiliza solventes, custo baixo, método simples	Altas temperaturas podem gerar degradação térmica, polímeros precisam de baixa transição vítreia (Tg)	(Bhujbal <i>et al.</i> , 2021; Leuner; Dressman, 2000)
-------	--	---	--

Fonte: Autoria própria (2025).

As técnicas baseadas em solventes tem sido as estratégias mais frequentemente investigadas em relação à veiculação de IFAVs, o que é parcialmente justificável por fatores como a conveniência em escala laboratorial e os precedentes históricos (Huang; Williams, 2018; Vasconcelos *et al.*, 2016). Dentre elas, a evaporação por solventes vem sendo uma técnica vastamente aplicada para a preparação de DSAs, proporcionando melhorias na solubilidade, permeabilidade, dissolução e biodisponibilidade por compostos como a berberina (Guo *et al.*, 2017; Shi *et al.*, 2015; Zhaojie *et al.*, 2014), resveratrol (Yu *et al.*, 2023), curcumina (Ishtiaq *et al.*, 2024; Silva De Sá *et al.*, 2019; Van Nijlen *et al.*, 2003; Yusuf *et al.*, 2024), RA-XII (Liu *et al.*, 2021), ácido glicirretínico (Wang *et al.*, 2022), baicaleína (Gao *et al.*, 2024) e magnolol (Cao *et al.*, 2023). Além dos compostos isolados, essa abordagem também tem se provado bem-sucedida na obtenção de DSAs estáveis a partir de extratos vegetais complexos, incluindo a silimarina (Mohylyuk *et al.*, 2021; Sherikar *et al.*, 2021), ácidos boswélicos (Tambe; Pandita, 2018), breviscapina (Cong *et al.*, 2014) e extratos brutos de *P. conoideus* (Fitri *et al.*, 2024), *Z. officinale* (Kaewkroek *et al.*, 2022), *B. diffusa* (Bhalodiya *et al.*, 2021) e *C. asiatica* (Wannasarit *et al.*, 2020).

Apesar de sua eficiência e aplicação relativamente simples, a evaporação por solventes é limitada e ainda há questões quanto à adequação dessa abordagem, o que explica o interesse crescente em buscar por métodos alternativos. Além disso, estudos comparativos revelaram desafios do uso da evaporação de solventes, como observado por Tambe e Pandita (2018), cujo estudo relatou uma performance superior da malaxagem em relação à evaporação de solventes na melhora da solubilidade e liberação dos ácidos boswélicos, o que indica que há a possibilidade de diferenças significativas dependentes do método aplicado, mesmo com IFAVs e formulações iguais. Além disso, Tafu e Jideani (2022) também observaram durante a produção de DSAs contendo extrato de *M. oleifera*, que a DSA produzida por liofilização apresentou solubilidade superior.

Como uma alternativa mais sustentável, a co-moagem vem ganhando destaque devido à sua adequação para compostos termolábeis (Czajkowska-Kośnik *et al.*, 2024; Saberi *et al.*, 2023; Zhu *et al.*, 2022). Zhu *et al.* (2022), otimizou a co-moagem de forma bem-sucedida para *Citri Reticulatae Pericarpium* (CRP), relatando aumento nos ganhos obtidos pela extração, enquanto Onoue *et al.* (2013) alcançou uma dispersão estável com melhores propriedades biofarmacêuticas e hepatoprotetoras. A malaxagem representa outra alternativa sustentável e com boa adequação industrial, com a capacidade de produzir dispersões de homogeneidade satisfatória (Lariza *et al.*, 2012). Essa técnica foi aplicada para a produção de DSAs contendo

HA, que apresentaram melhora da atividade analgésica em modelos de dor neuropática (Moreira *et al.*, 2018).

Spray drying, por sua vez, é uma das técnicas mais versáteis e bem estabelecidas. Há diversos relatos de aplicação bem-sucedida para IFAVs, com melhora da solubilidade e estabilidade observadas para diversos compostos como miricetina, curcumina e extratos de CRP (Mureşan-Pop *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2023; Wong *et al.*, 2018). Em contrapartida, alguns estudos comparativos, apesar de não utilizarem IFAVs, revelam que DSAs produzidas por spray drying demonstram estabilidade física inferior às produzidas por extrusão a quente, apesar de maiores taxas de dissolução obtidas através da maior área de superfície, visto que produz partículas menores (Agrawal *et al.*, 2013; Martynek *et al.*, 2025). Esses fatores também devem ser levados em consideração para seleção de métodos de produção, apesar de haver a necessidade de estudos específicos para IFAVs, devido às suas particularidades.

A liofilização oferece uma opção atraente para compostos termolábeis, operando por meio do congelamento, secagem primária e secagem secundária para gerar sistemas amorfos sob vácuo (Jakubowska; Lulek, 2021). Embora evite a degradação térmica, está associada a altos custos, longos tempos de processamento e risco de colapso estrutural (Leuner; Dressman, 2000; Pandi *et al.*, 2020). Ainda assim, tem sido aplicada de forma eficaz tanto a fitocompostos isolados, como neohesperidina (Li *et al.*, 2022) e diosgenina (Liu *et al.*, 2020), quanto a extratos brutos, como os de *T. wilfordii* (Naeem *et al.*, 2023), exibindo solubilidade superior em relação a técnicas como evaporação de solvente, irradiação por microondas e fusão (Tafu; Jideani, 2022).

Os métodos baseados em fusão evitam o uso de solventes, mas são menos explorados devido à sua incompatibilidade com materiais termossensíveis e pela dependência da miscibilidade no estado fundido (Van Hecke; Benali, 2022). Por exemplo, técnicas de fusão melhoraram com sucesso a uniformidade do CBD e a processabilidade para fabricação de comprimidos (Koch *et al.*, 2023), enquanto dispersões de quercetina obtiveram aumento inicial da dissolução, mas sofreram separação de fases entre o PEG e o flavonoide (Otto; Otto; De Villiers, 2013), destacando a dificuldade de prever resultados, mesmo quando utilizando IFAVs e excipientes bem estabelecidos. A extrusão a quente surgiu como um processo contínuo particularmente promissor, isento de solventes, capaz de produzir DSAs tanto de liberação imediata quanto controlada, com escoamento de pó superior ao observado no spray-drying (Czajkowski *et al.*, 2024; Davis; Potter; Walker, 2018; Matić *et al.*, 2021; Sacher *et al.*, 2020). Ainda assim, seus altos custos operacionais, a sensibilidade térmica e a complexidade do processo continuam sendo fatores limitantes. Resultados positivos foram demonstrados para o

ácido oleanólico (Gao *et al.*, 2017) e a naringenina (Ishimoto *et al.*, 2022), ambos alcançando solubilidade e absorção oral significativamente aprimoradas por meio de dispersões obtidas por extrusão. Além disso, a escalabilidade dessa técnica é bem estabelecida, o que faz com que seja predominante, junto ao spray drying, dentre as DSAs comercialmente disponíveis até o momento.

Métodos mais recentes e menos convencionais incluem o processamento assistido por micro-ondas, conhecido por seu baixo consumo de energia e curtos tempos de processamento (Pandi *et al.*, 2020). Liu *et al.* (2020) aplicaram com sucesso essa técnica à diosgenina, produzindo DSAs com maior concentração plasmática e maior tempo de retenção. A microfluidização, embora raramente relatada, permite a micronização e a amorfização simultâneas, como observado nos nanocomplexos de curcumina desenvolvidos por Zhang *et al.* (2021a), que apresentaram solubilidade e estabilidade térmica aprimoradas. Por fim, a co-precipitação tem sido destacada como um método altamente eficiente para produzir sistemas amorfos homogêneos, com amorfização completa do composto ativo (Pandi *et al.*, 2020). Trabalhos comparativos de Liu *et al.* (2020) demonstraram que a co-precipitação superou os métodos por micro-ondas e liofilização, alcançando solubilidade *in vitro* superior e maior biodisponibilidade *in vivo*.

A moagem à jato, outra abordagem de redução do tamanho de partícula, pode aumentar a área de superfície e a exposição de grupos funcionais, levando a uma dissolução aprimorada. Li *et al.* (2023), demonstraram que DSAs de CBD moídas à jato apresentaram tamanhos de partícula menores, maior solubilidade e atividades antioxidante e antitumoral superiores em comparação com formulações obtidas por spray-drying, embora a uniformidade e a escalabilidade permaneçam desafios significativos.

Spray freeze drying (SFD) também tem sido explorada, na qual gotículas atomizadas são diretamente pulverizadas em um líquido criogênico, reduzindo o tempo de secagem e prevenindo a degradação induzida pelo calor (Bhujbal *et al.*, 2021). No entanto, seu alto custo, a complexidade do processo e a produção de pós frágeis e porosos limitam sua aplicabilidade farmacêutica (Ishwarya; Anandharamakrishnan; Stapley, 2015; Tong *et al.*, 2011). Apesar de promissoras, as técnicas emergentes demonstram uma falta de evidências quanto à sua escalabilidade, necessitando de mais estudos antes de serem adotadas para escala industrial, visto que com a adaptação da bancada para indústria surge a possibilidade de enfrentar desafios de uniformidade e performance.

Portanto, a escolha do método de produção impacta diretamente não apenas a estabilidade físico-química e o desempenho de dissolução dos DSAs derivados de plantas, mas

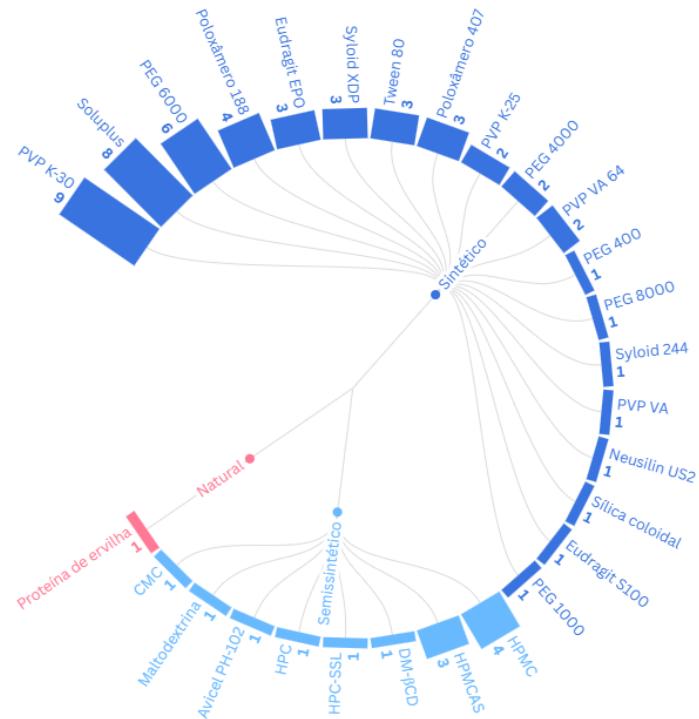
também sua escalabilidade e aplicabilidade industrial. Embora métodos tradicionais, como evaporação por solvente e spray-drying, permaneçam dominantes, abordagens emergentes, incluindo processamento por micro-ondas, microfluidização e co-precipitação, evidenciam a contínua evolução das tecnologias de DSAs para atender aos desafios impostos por fitoquímicos complexos. Igualmente crucial para o sucesso desses sistemas é a seleção de polímeros e carreadores adequados, cujas interações com APIs de origem vegetal definem, em última instância, a estabilidade, o comportamento de dissolução e o desempenho terapêutico da formulação final.

5.3 CARREADORES E FORMADORES DE MATRIZ PARA DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

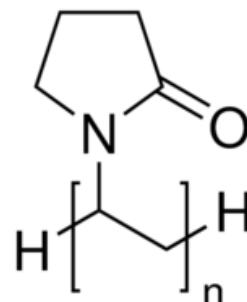
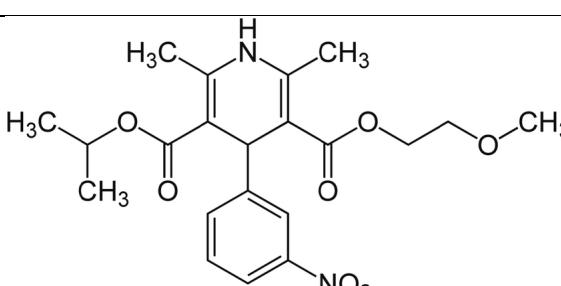
Os polímeros e carreadores empregados na produção de DSAs desempenham um papel fundamental na determinação das características e do desempenho global da dispersão final. A eficácia das DSAs depende amplamente das interações entre o composto ativo e os carreadores poliméricos selecionados, que devem ser biocompatíveis, não tóxicos e capazes de formar uma dispersão estável que impeça a recristalização do insumo ativo (Liu; Taylor; Edgar, 2015). Enquanto polímeros adequados podem aumentar a molhabilidade de IFAVs, melhorando a dissolução e inibindo a precipitação, uma escolha inadequada pode prejudicar a mobilidade molecular e reduzir o potencial químico das moléculas dispersas (Yu *et al.*, 2023).

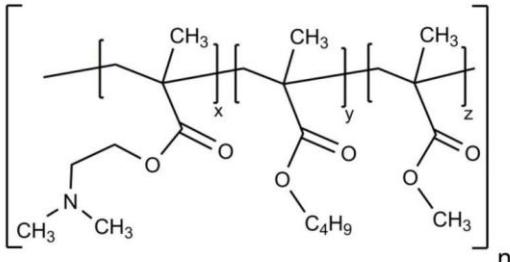
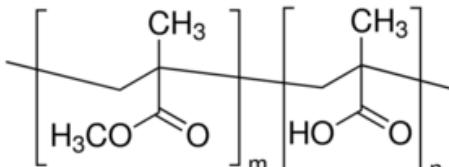
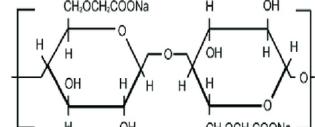
Além disso, as propriedades ideais do polímero dependem tanto do insumo ativo específico quanto do método de produção empregado. Fatores como temperatura de transição vítreia (T_g), grau de hidrofiliicidade, peso molecular e estrutura química devem ser considerados para garantir interações favoráveis com IFAVs e resistência adequada às condições de processamento. Os polímeros mais frequentemente empregados em DSAs contendo IFAVs, bem como sua frequência de uso nos artigos revisados, estão resumidos na Figura 6 e Quadro 3.

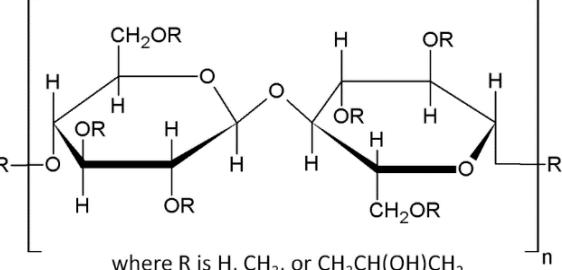
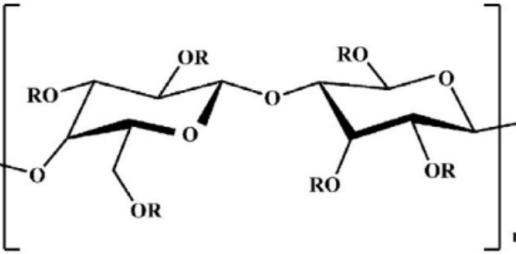
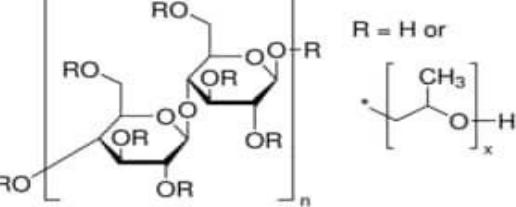
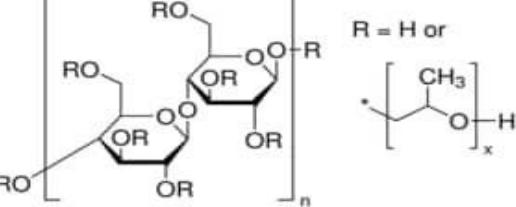
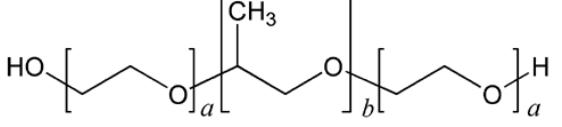
Figura 6 – Frequência e tipos de polímeros/carreadores descritos.



Quadro 3 – Frequência e características dos polímeros e carreadores utilizados.

Polímero	Estrutura	Origem	Nº de artigos	Referências
Proteína da ervilha (Pea protein)	-	Natural (biopolímero)	1	(Zhang <i>et al.</i> , 2021a)
PVP K-30	 <chem>CC(C)(C)C1=CC2=C(C=C2)N1C=O</chem>	Sintético	9	(Bhalodiya <i>et al.</i> , 2021; Cong <i>et al.</i> , 2014; Fitri <i>et al.</i> , 2024; Liu <i>et al.</i> , 2021; Moreira <i>et al.</i> , 2018; Mureşan-Pop <i>et al.</i> , 2017; Sherikar <i>et al.</i> , 2021; Yu <i>et al.</i> , 2023; Zhaojie <i>et al.</i> , 2014)
PVP VA 64		Sintético	3	(Gao <i>et al.</i> , 2017; Moreira <i>et al.</i> , 2018; Zhu <i>et al.</i> , 2022)
PVP K-25		Sintético	2	(Ishimoto <i>et al.</i> , 2022; Van Nijlen <i>et al.</i> , 2003)
PVP-40		Sintético	1	(Tong <i>et al.</i> , 2011)
Soluplus	 <chem>CC(=O)OCC1=C2=C(C=C2)N(C(=O)OCC)C(=O)OCC1Nc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	Sintético	8	(Gao <i>et al.</i> , 2024; Gao <i>et al.</i> , 2017; Ishtiaq <i>et al.</i> , 2024; Liu <i>et al.</i> , 2020; Moreira <i>et al.</i> , 2018; Sharma <i>et al.</i> , 2023; Wang <i>et al.</i> , 2022; Yu <i>et al.</i> , 2023)

Syloid 244	-	Sintético	1	(Ishtiaq <i>et al.</i> , 2024)
Syloid XDP	-	Sintético	3	(Ishtiaq <i>et al.</i> , 2024; Koch <i>et al.</i> , 2023; Mohylyuk <i>et al.</i> , 2021)
Neusilin US2	-	Sintético	1	(Koch <i>et al.</i> , 2023)
Eudragit EPO		Sintético	3	(Kaewkroek <i>et al.</i> , 2022; Wannasarit <i>et al.</i> , 2020; Yu <i>et al.</i> , 2023)
Eudragit S100		Sintético	1	(Guo <i>et al.</i> , 2017)
CMC		Semissintético	1	(Yusuf <i>et al.</i> , 2024)

HPMC	 <p>where R is H, CH₃, or CH₃CH(OH)CH₂</p>	Semissintético	4	(Bhalodiya <i>et al.</i> , 2021; Moreira <i>et al.</i> , 2018; Wong <i>et al.</i> , 2018; Yusuf <i>et al.</i> , 2024)
HPMCAS		Semissintético	2	(Bhalodiya <i>et al.</i> , 2021; Cao <i>et al.</i> , 2023)
Fosfatidilcolina hidrogenada (HPC)	 <p>R = H or </p>	Semissintético	1	(Shi <i>et al.</i> , 2015)
HPC-SSL		Semissintético	1	(Onoue <i>et al.</i> , 2013)
Poloxâmero 407		Sintético	3	(Silva De Sá <i>et al.</i> , 2019; Tambe; Pandita, 2018; Yusuf <i>et al.</i> , 2024)
PEG 400		Sintético	1	(Otto; Otto; De Villiers, 2013)
PEG 1000		Sintético	1	(Van Hecke; Benali, 2022)
PEG 4000		Sintético	1	(Van Hecke; Benali, 2022)

PEG 6000		Sintético	6	(Fitri <i>et al.</i> , 2024; Gao <i>et al.</i> , 2017; Hu <i>et al.</i> , 2023; Moreira <i>et al.</i> , 2018; Van Hecke; Benali, 2022; Yu <i>et al.</i> , 2023; Zhaojie <i>et al.</i> , 2014)
PEG 8000		Sintético	1	(Otto; Otto; De Villiers, 2013)
Poloxâmero 188		Sintético	4	(Ishtiaq <i>et al.</i> , 2024; Tambe; Pandita, 2018; Yusuf <i>et al.</i> , 2024; Zhaojie <i>et al.</i> , 2014)
DM-Bcd		Semissintético	1	(Li <i>et al.</i> , 2023)

Sílica coloidal		Sintético	1	(Koch <i>et al.</i> , 2023)
Maltodextrina		Semissintético	1	(Yusuf <i>et al.</i> , 2024)
Avicel PH-102		Semissintético	1	(Mohylyuk <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Autoria própria (2025).

Entre os estudos focados em DSAs contendo IFAVs, apenas um biopolímero foi relatado: a proteína de ervilha (PP). Zhang *et al.* (2021a) selecionaram PP devido ao seu baixo potencial alergênico, benefícios à saúde, resistência à digestão gastrointestinal e forte afinidade por compostos hidrofóbicos como a curcumina, além de representar uma abordagem sustentável.

Os carreadores semissintéticos foram mais explorados, com hidroxipropilmetylcelulose (HPMC) sendo o derivado de celulose mais frequentemente utilizado. Seu uso frequente é relacionado à sua funcionalidade dupla como formador de matriz e inibidor da precipitação, por sua característica anfifílica, que permite formar ligações de hidrogênio com os IFAVs enquanto mantém a supersaturação durante a dissolução da DSA (Fan *et al.*, 2018; Mašková *et al.*, 2020; Vlad *et al.*, 2025). Isso pode ser visto no trabalho realizado por Wong *et al.* (2018), onde foi possível estabilizar o estado amorfo da nanocurcumina ao mesmo tempo que previu a recristalização em condições de supersaturação.

HPMCAS, um derivado entérico com solubilidade pH-dependente, particularmente útil para IFAVs cujo alvo seja intestinal ou que sofram degradação em pH estomacal (Guembe-Michel; Nguewa; González-Gaitano, 2025), foi empregado por Cao *et al.* (2023) para prevenir recristalização, aproveitando sua estabilidade e capacidade solubilizante. Como outras opções de semissintéticos, Onoue *et al.* (2013) utilizaram HPC-SSL como carreador polimérico em uma DSA desenvolvida para melhorar a atividade hepatoprotetora oral da nobiletina. Li *et al.* (2023) selecionaram DM-βCD por sua biocompatibilidade, alta solubilidade e capacidade de encapsular moléculas hidrofóbicas. HPC foi empregado por Shi *et al.* (2015) devido à sua estabilidade superior e menor higroscopidade em comparação com fosfatidilcolina, além de evidências que sustentam sua eficiência na encapsulação e estabilização.

Polímeros sintéticos permanecem os carreadores mais frequentemente utilizados, sendo Soluplus, variantes de PVP e PEG os mais comuns. PVP é amplamente empregado em formulações de DSAs devido à sua capacidade de estabilizar sistemas amorfos, aumentar a dissolução e ao seu elevado ponto de transição vítreo (Tg), que reduz a mobilidade molecular e previne a recristalização (Sharma *et al.*, 2023; Zhaojie *et al.*, 2014). O PVP K-30 representa o polímero mais frequentemente aplicado, o que reflete seu histórico bem estabelecido no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, com as diferentes variações de PVP (K-25, K-30, VA 64, etc.) permitindo a otimização de acordo com o peso molecular, para balancear as necessidades do processamento e a performance da dissolução (Vlad *et al.*, 2025). PVP-VA, um copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinila, oferece adicionalmente baixa higroscopidade (Zhu *et al.*, 2022). Liu *et al.* (2021) prepararam dispersões binárias com PVP

K-30 e RA-XII e sistemas ternários incorporando um solvente eutético natural profundo (NADES, betaina e ácido mandélico). As formulações contendo NADES melhoraram solubilidade, uniformidade, dissolução e citotoxicidade. PVP K-30 também foi utilizado por (Mureşan-Pop *et al.*, 2017), Cong *et al.* (2014) e Sherikar *et al.* (2021), todos relatando melhorias em solubilidade, atividade e estabilidade. PVP K-25, com seu alto Tg e baixa tendência à recristalização, foi aplicado em DSAs (Otto; Otto; De Villiers, 2013; Zhaojie *et al.*, 2014).

Soluplus, um co-polímero anfifílico também está entre as escolhas mais recorrentes. Esse carreador oferece vantagens significativas, com a melhora da molhabilidade, inibição da recristalização e manutenção da supersaturação dos compostos dispersos (Naeem *et al.*, 2023; Sherikar *et al.*, 2021). Sua natureza anfifílica, estabilidade térmica, baixa higroscopicidade e alta Tg também justificam seu uso frequente. Estudos como os feitos por Sharma *et al.* (2023) e Liu *et al.* (2020) reportam melhora de solubilidade, dissolução e bioatividade quando utilizando DSAs contendo Soluplus.

Poloxâmeros, especialmente o Poloxâmero 407, têm demonstrado capacidade de aumentar a dissolução e biodisponibilidade de compostos hidrofóbicos (Silva De Sá *et al.*, 2019). Tambe e Pandita (2018) avaliaram Poloxâmero 407 e Poloxâmero 188 em DSAs, obtendo dispersões estáveis com solubilidade aprimorada, sendo a técnica de amassamento superior à evaporação por solvente. Eudragit S100 foi selecionado por suas propriedades de liberação dependentes do pH, permitindo direcionamento colônico e proteção gástrica (Guo *et al.*, 2017).

PEG é outro carreador amplamente utilizado, com seu peso molecular influenciando fortemente o desempenho (Van Hecke; Benali, 2022). Van Hecke e Benali (2022) compararam PEG 1000, PEG 4000 e PEG 6000, identificando o PEG 1000 como o mais eficaz. Otto; Otto e De Villiers (2013) empregaram PEG 400 e PEG 8000 em sistemas ternários, destacando sua biocompatibilidade, segurança e histórico de sucesso em formulações de DSAs. Soluplus também está entre as escolhas mais recorrentes, melhorando a molhabilidade, inibindo a recristalização e mantendo a supersaturação de compostos dispersos (Naeem *et al.*, 2023; Sherikar *et al.*, 2021). Sua natureza anfifílica, estabilidade térmica, baixa higroscopicidade e elevado Tg justificam ainda mais seu uso disseminado. Estudos de Sharma *et al.* (2023), Liu *et al.* (2020) e Wang *et al.* (2022) relataram melhorias significativas em dissolução e bioatividade utilizando DSAs baseadas em Soluplus.

Muitos estudos compararam múltiplos carreadores para determinar a opção mais adequada a APIs específicos. Kaewkroek *et al.* (2022) testaram PVP K-30 e Eudragit EPO para

extrato de gengibre, observando maior solubilidade do 6-gingerol com PVP K-30 e uma relação inversa entre teor de polímero e solubilidade. Wannasarit *et al.* (2020) empregaram Eudragit EPO em DSAs de Centella asiatica, alcançando maior solubilidade, estabilidade e liberação sustentada. Yu *et al.* (2023) compararam DSAs preparadas com Eudragit EPO, PEG 6000, PVP K-30 e Soluplus para resveratrol. PVP K-30 e Soluplus ofereceram melhor estabilidade física, mas menor dissolução devido a interações fortes; o PEG 6000 melhorou a dissolução, porém sem estabilidade adequada. O Eudragit EPO apresentou um equilíbrio entre dissolução e estabilidade, emergindo como a melhor opção.

Estudos comparativos adicionais também forneceram insights importantes. Wong *et al.* (2018) avaliaram PVP K-30, PEG 6000 e Poloxamer 188 em DSAs ternárias com berberina e caprato de sódio, concluindo que o PEG 6000 foi o mais eficaz; Gao *et al.* (2017) otimizaram formulações de ácido oleanólico com Soluplus, PVP-VA 64 e PEG 6000, identificando o PVP-VA 64 como responsável pelo melhor desempenho em dissolução; Ishtiaq *et al.* (2024) testaram Soluplus, Syloid XDP 3150, Syloid 244 e Poloxamer 188 em DSAs ternárias de curcumina, sendo o Soluplus o que alcançou a maior solubilidade; Koch *et al.* (2023) compararam sílica coloidal, Neusilin US2 e Syloid XDP em formulações de CBD, selecionando Syloid XDP a 40% por seu desempenho superior; Moreira *et al.* (2018) avaliaram HPMC, PVP K-30, Soluplus, PEG 6000 e PVP-VA 64 em DSAs de acetato de hecogenina, concluindo que apenas a HPMC permitiu dispersões bem-sucedidas por amassamento; e Bhalodiya *et al.* (2021) compararam PVP K-30, HPMC e HPMCAS, relatando estabilidade de todas as formulações na proporção 1:4, com PVP K-30 e HPMCAS atingindo mais de 90% de liberação em 3 horas.

Outras contribuições incluem Fitri *et al.* (2024), que avaliaram PVP K-30, PEG 4000 e PEG 6000 em DSAs, com o PEG 6000 apresentando desempenho superior em solubilidade; Zhaojie *et al.* (2014), que compararam PVP K-30, PEG 6000 e Poloxamer 188 para berberina, constatando que PEG 6000 combinado ao caprato de sódio foi a melhor opção; Mohylyuk *et al.* (2021), que compararam Syloid XDP e Avicel PH-102 para silimarina, mostrando maior dissolução com Syloid XDP, enquanto Tween 80 melhorou ainda mais o desempenho em sistemas baseados em Avicel; e Yusuf *et al.* (2024), que avaliaram DSAs com Poloxamer 407, Poloxamer 188, HPMC, maltodextrina e CMC, concluindo que HPMC e CMC alcançaram melhor dissolução, com HPMC apresentando as propriedades físicas mais adequadas.

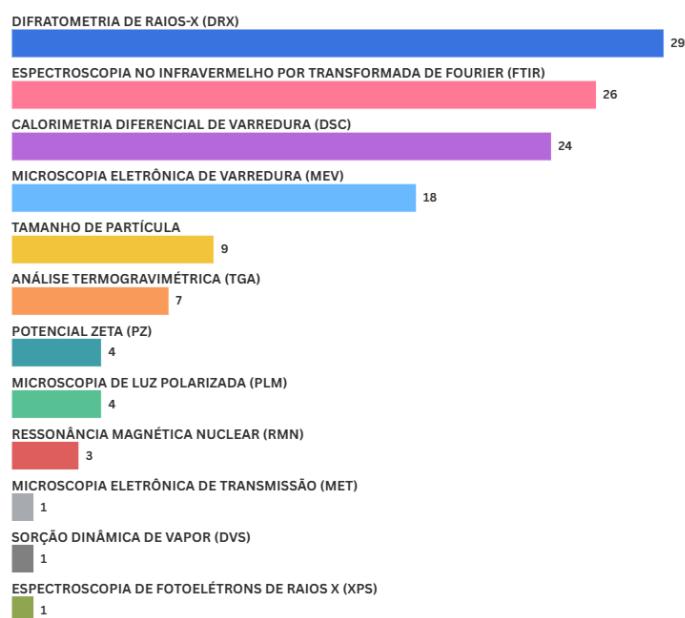
De forma geral, as evidências mostram que o desempenho das DSAs é fortemente influenciado pela escolha do carreador ou formador de matriz. Embora polímeros sintéticos como PVP, PEG, Soluplus e Eudragit continuem sendo os mais amplamente empregados devido à sua versatilidade, estabilidade e capacidade de manter supersaturação, alternativas

semissintéticas e naturais também demonstram resultados promissores, especialmente quando alinhadas a metas de sustentabilidade. Os estudos comparativos enfatizam que não existe um carreador universal; em vez disso, a seleção ideal depende do perfil físico-químico do IFAV, das características de liberação desejadas e dos requisitos de estabilidade da forma farmacêutica final. Essas considerações destacam a necessidade de uma caracterização físico-química abrangente para compreender as interações fármaco–carreador, confirmar a amorfização e garantir reproduzibilidade.

5.4 TÉCNICAS PARA A CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE DISPERSÕES SÓLIDAS AMORFAS

Devido a sua composição complexa, a caracterização e controle de qualidade de DSAs representa desafios consideráveis. Para distinguir esses sistemas de soluções sólidas, métodos analíticos capazes de avaliar a cristalinidade dos compostos são necessários, com DSAs sendo definidas pela ausência de cristalinidade (Leuner; Dressman, 2000). As técnicas de caracterização físico-química mais frequentemente descritas nos estudos revisados estão sintetizadas na Figura 7.

Figura 7 – Gráfico representativo das técnicas de caracterização aplicadas.



Fonte: Autoria própria (2025).

A caracterização físico-química de dispersões sólidas amorfas (DSAs) é essencial para confirmar a amorfização, detectar cristalinidade residual e avaliar interações moleculares e estabilidade. Nos estudos envolvendo IFAVs, diferentes técnicas analíticas foram empregadas, cada uma fornecendo informações complementares que contribuem para uma compreensão abrangente do desempenho das DSAs.

A difração de raios X (DRX), o método mais amplamente aplicado nos estudos revisados, permite avaliar características do estado sólido (Li *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2022). No contexto das DSAs, a DRX é particularmente útil para confirmar se a estratégia de processamento alcançou a amorfização. A técnica baseia-se na incidência de raios X filtrados e colimados sobre a amostra, produzindo padrões de difração de acordo com o grau de cristalinidade, conforme definido pela lei de Bragg. A DRX é considerada o padrão-ouro para distinguir fases cristalinas de amorfas de maneira não destrutiva, embora possa apresentar interação limitada com elementos mais leves (Pandi *et al.*, 2020).

A espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) é outra ferramenta analítica comum para caracterização e controle de qualidade de DSAs. Essa técnica se baseia nas frequências vibracionais únicas de ligações químicas e grupos funcionais, que interagem com comprimentos de onda específicos do infravermelho (Pandi *et al.*, 2020). Os espectros resultantes revelam mudanças na posição e intensidade dos picos de absorção, fornecendo insights sobre interações químicas entre IFAs e carreadores, bem como possíveis modificações durante o processamento (Li *et al.*, 2023). No entanto, a FTIR apresenta limitações, especialmente quando se trata de IFAVs. Por exemplo, Otto; Otto e De Villiers (2013) relataram que bandas largas e sobrepostas de hidroxila dificultaram a identificação de interações entre queracetina e PEG ou água.

A calorimetria diferencial de varredura (DSC) é empregada para investigar o comportamento térmico de DSAs, destacando transições como transição vítreia, fusão ou recristalização, além de fornecer informações sobre interações polímero-fármaco (Pandi *et al.*, 2020). É frequentemente utilizada como técnica complementar à DRX para confirmar transições do estado sólido (Van Nijlen *et al.*, 2003). A análise termogravimétrica (TGA) também oferece dados valiosos sobre estabilidade térmica, solventes residuais e teor de umidade em sistemas de DSA (Szabó *et al.*, 2022).

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) tem sido usada para investigar interações moleculares em DSAs, complementando achados de FTIR. Yu *et al.* (2023) observaram ligações de hidrogênio entre IFAVs e carreadores como PVP K-30 e Soluplus, enquanto Eudragit EPO e PEG 6000 não exibiram tais interações. Em contraste, Liu

et al. (2021) relataram deslocamentos insignificantes nos sinais de RMN, sugerindo ligações intermoleculares fracas ou ausentes.

Técnicas baseadas em microscopia também desempenham papel importante. A microscopia eletrônica de varredura (MEV) fornece detalhes morfológicos e topográficos das partículas das DSAs, embora exija infraestrutura sofisticada e apresente custo relativamente elevado (Pandi *et al.*, 2020). A microscopia óptica com luz polarizada (PLM) permite a detecção rápida de cristais residuais por birrefringência, oferecendo sensibilidade comparável à DRX (Ma; Williams, 2019). Por exemplo, Mureşan-Pop *et al.* (2017) confirmaram cristalização em formulações específicas por PLM, corroborada pelos resultados de DRX.

Com menor frequência, a microscopia eletrônica de transmissão (MET) tem sido empregada para visualizar cristalinidade em maior resolução, embora possa induzir agregação de partículas devido à exposição ao feixe de elétrons (S’ari *et al.*, 2021). Em um caso, Silva De Sá *et al.* (2019) confirmaram morfologia amorfa com leve aglomeração de partículas. A sorção dinâmica de vapor (DVS) foi aplicada por Van Hecke e Benali (2022) para avaliar higroscopidade, mostrando que dispersões de quercetina-PEG exibiram menor hidrofobicidade comparadas à quercetina isolada. A espectroscopia fotoeletrônica de raios X (XPS), conforme relatado por Tong *et al.* (2011), foi utilizada para determinar a distribuição superficial de polímeros em DSAs, identificando fenômenos de recristalização na presença de caprato de sódio.

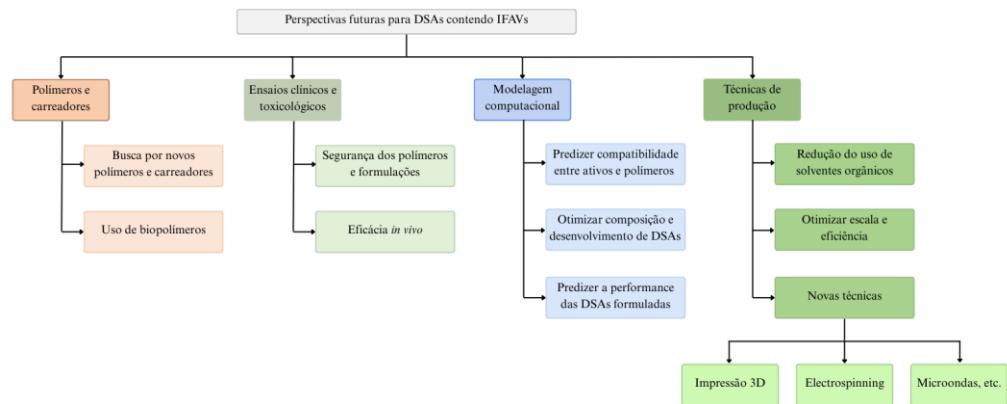
Em conjunto, a aplicação dessas metodologias analíticas complementares demonstra que uma caracterização físico-química robusta é indispensável para DSAs contendo, principalmente, IFAVs. Ao integrar dados térmicos, espectroscópicos, de difração e microscópicos, pesquisadores podem confirmar a amorfização, elucidar interações fármaco-carreador e antecipar questões de estabilidade ou desempenho. Essa abordagem abrangente assegura não apenas a validação científica dos sistemas desenvolvidos, mas também fornece evidências essenciais para sustentar sua progressão rumo à aplicação farmacêutica.

5.5 PERSPECTIVAS FUTURAS

Como discutido, o uso de DSAs para incremento da biodisponibilidade, bioatividade e estabilidade de compostos ativos representa um campo promissor e cada vez mais explorado. As discussed, the use of DSAs to improve the bioavailability, bioactivity, and stability of active compounds represents a promising and increasingly explored field. No entanto, é necessário realizar futuras investigações para consolidar essa estratégia para produção em larga escala e

comercialização de formulações contendo IFAVs (Vo; Park; Lee, 2013). A Figura 8 ilustra possíveis direções de pesquisa para o avanço dessa área.

Figura 8 – Fluxograma delineando as perspectivas futuras para DSAs contendo IFAVs.



Fonte: Autoria própria (2025).

A otimização das técnicas de manufatura atuais, juntamente com a exploração de abordagens inovadoras, permanece um desafio central para garantir escalabilidade, eficiência e adequação aos diversos perfis físico-químicos de compostos de origem vegetal. Embora a evaporação por solvente continue sendo empregada, um claro deslocamento metodológico tem sido observado desde 2020, com crescente adoção de jet milling, liofilização, microfluidização e extrusão a quente. Essa transição reflete não apenas avanços tecnológicos, mas também a busca por sustentabilidade, especialmente por meio da redução do uso de solventes orgânicos. Além disso, tecnologias emergentes, como impressão 3D, processamento assistido por micro-ondas e eletrofiação, já estabelecidas para fármacos sintéticos, oferecem oportunidades para o desenvolvimento personalizado de DSAs com IFAVs (Zhang *et al.*, 2023).

Carreadores e excipientes também constituem uma fronteira importante de pesquisa. A identificação de novos polímeros com propriedades físico-químicas desejáveis pode melhorar significativamente a estabilidade e o desempenho das DSAs. Nesse contexto, carreadores de base biológica representam uma alternativa atrativa, combinando baixa toxicidade e biodegradabilidade com maior sustentabilidade (Zhang *et al.*, 2023).

Por fim, estudos clínicos e toxicológicos são essenciais para validar a segurança e a eficácia tanto dos polímeros quanto dos ativos de origem vegetal em formulações de DSA. A integração de modelagem computacional e ferramentas preditivas pode acelerar ainda mais o desenvolvimento, como demonstrado por Otto; Otto e De Villiers (2013) e Liu *et al.* (2020).

Essas abordagens *in silico* permitem prever a compatibilidade fármaco–carreador, a estabilidade da formulação e o comportamento de liberação, orientando assim um design racional e reduzindo custos experimentais (Walden *et al.*, 2021). Tais estratégias devem desempenhar um papel fundamental na otimização de futuras pesquisas com DSAs e na facilitação de sua tradução para aplicações clínicas e industriais.

6 CONCLUSÃO

Dispersões sólidas amorfas (DSAs) tem se provado uma estratégia eficaz para superar limitações críticas de insumos ativos vegetais, particularmente em casos de baixa solubilidade, biodisponibilidade limitada e instabilidade físico-química. A incorporação às matrizes poliméricas hidrofílicas se demonstrou capaz de gerar sistemas amorfos estáveis, que preservam e aumentam a atividade biológica de compostos como curcumina, quercetina e diversos outros fitoquímicos. Apesar desses avanços, ainda existem desafios em relação à escalabilidade industrial e ao refinamento das técnicas de fabricação, especialmente para moléculas sensíveis. Nesse contexto, novas abordagens como o uso de biopolímeros, a integração de modelagem computacional e a aplicação de tecnologias de fabricação emergentes, representam alternativas promissoras para expandir a aplicabilidade das DSAs. Além disso, estudos clínicos e toxicológicos são indispensáveis para validar a segurança e a eficácia dessas formulações, consolidando sua viabilidade farmacêutica. No geral, as DSAs se destacam como uma solução tecnológica promissora, com potencial para impulsionar o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos mais eficazes e estáveis, em linha com as demandas contemporâneas da indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, A. M. *et al.* Characterization and performance assessment of solid dispersions prepared by hot melt extrusion and spray drying process. **Int J Pharm**, 457, n. 1, p. 71-81, Nov 30 2013.
- ATRIYA, A. *et al.* Insight into the Various Approaches for the Enhancement of Bioavailability and Pharmacological Potency of Terpenoids: A Review. **Curr Pharm Biotechnol**, 24, n. 10, p. 1228-1244, 2023.
- ATTIA, M. S. *et al.* Solid dispersion as a technical solution to boost the dissolution rate and bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, 55, n. 2s, p. s327-s339, 2021.
- B, S.; GHOSH, A. Mechanistic Insights into Amorphous Solid Dispersions: Bridging Theory and Practice in Drug Delivery. **Pharm Res**, 42, n. 1, p. 1-23, Jan 2025.
- BACHMAIER, R. D. *et al.* In vitro and in vivo assessment of hydroxypropyl cellulose as functional additive for enabling formulations containing itraconazole. **International Journal of Pharmaceutics**: X, 3, p. 100076, 2021/12/01/ 2021.
- BAKREY, H. *et al.* Innovative Strategies and Advances in Drug Delivery Systems to Address Poor Solubility: A Comprehensive Review. **Curr Drug Targets**, Jul 21 2025.
- BARBULIOVA, A.; COLUCCI, G.; APONE, F. New Trends in Cosmetics: By-Products of Plant Origin and Their Potential Use as Cosmetic Active Ingredients. **Cosmetics**, v.2, n. 2, p. 82-92, DOI: <https://doi.org/10.3390/cosmetics2020082>.
- BERGA, M. *et al.* Flavonoids in the Spotlight: Bridging the Gap between Physicochemical Properties and Formulation Strategies. **Pharmaceutics (Basel)**, 16, n. 10, Oct 3 2023.
- BHALODIYA, M. *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**, 66, p. 102740, 2021/12/01/ 2021.
- BHUJBAL, S. V. *et al.* Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. **Acta Pharm Sin B**, 11, n. 8, p. 2505-2536, Aug 2021.
- BIKIARIS, D. N. Solid dispersions, part I: recent evolutions and future opportunities in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. **Expert Opin Drug Deliv**, 8, n. 11, p. 1501-1519, Nov 2011.
- CAO, J. *et al.* Amorphous solid dispersion preparation via coprecipitation improves the dissolution, oral bioavailability, and intestinal health enhancement properties of magnolol. **Poultry Science**, 102, n. 6, p. 102676, 2023/06/01/ 2023.
- CAO, S.-L. *et al.* Preparation and physicochemical characterization of a solid dispersion of (3, 5, 6-trimethylpyrazin-2-yl) methyl 3-methoxy-4-[(3, 5, 6-trimethylpyrazin-2-yl) methoxy] benzoate (VA-T) and polyvinylpyrrolidone. **Chinese Journal of Natural Medicines**, 13, n. 11, p. 861-866, 2015/11/01/ 2015.

- CHAUDHARY, V.; PATEL, J. Cyclodextrin inclusion complex to enhance solubility of poorly water soluble drugs: A review. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, 4, n. 1, p. 68, 2013.
- CID-SAMAMED, A. *et al.* Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications. **Food Chemistry**, 384, p. 132467, 2022.
- CONG, W. *et al.* Solid dispersion tablets of breviscapine with polyvinylpyrrolidone K30 for improved dissolution and bioavailability to commercial breviscapine tablets in beagle dogs. **Eur J Drug Metab Pharmacokinet**, 39, n. 3, p. 203-210, Sep 2014.
- CZAJKOWSKA-KOŚNIK, A. *et al.* Solid Dispersions Obtained by Ball Milling as Delivery Platform of Etodolac, a Model Poorly Soluble Drug. **Materials**, 17, p. 3923, 08/07 2024.
- CZAJKOWSKI, M. *et al.* Melt-extruded formulations of fenofibrate with various grades of hydrogenated phospholipid exhibit promising in-vitro biopharmaceutical behavior. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 203, p. 106936, 2024/12/01/ 2024.
- DAVIS, M.; WALKER, G. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Journal of Controlled Release**, 269, p. 110-127, 2018/01/10/ 2018.
- DAVIS, M. T.; POTTER, C. B.; WALKER, G. M. Downstream processing of a ternary amorphous solid dispersion: The impacts of spray drying and hot melt extrusion on powder flow, compression and dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, 544, n. 1, p. 242-253, 2018/06/10/ 2018.
- DE FREITAS ARAÚJO REIS, M. Y. *et al.* A General Approach on Surfactants Use and Properties in Drug Delivery Systems. **Curr Pharm Des**, 27, n. 42, p. 4300-4314, 2021.
- DEOGRATIAS, G. *et al.* Hydrophobic π - π stacking interactions and hydrogen bonds drive self-aggregation of luteolin in water. **J Mol Graph Model**, 116, p. 108243, Nov 2022.
- DOS SANTOS, E. C. F. *et al.* Strategies to Overcome Challenges in Formulating Tablets from Dried Plant Extracts: a Comprehensive Review. **AAPS PharmSciTech**, 27, n. 1, p. 14, Nov 4 2025.
- ELDER, D. P.; HOLM, R.; DIEGO, H. L. d. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. **International Journal of Pharmaceutics**, 453, n. 1, p. 88-100, 2013/08/30/ 2013.
- EVREN ALGIN, Y.; MERVE NUR, Ö.; THANCHANOK, S. Critical Processes for Stability Enhancement of Phyto-ingredients: A Comprehensive Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, 26, p. 1-14, 2025.
- FAN, N. *et al.* Impact of HPMC on inhibiting crystallization and improving permeability of curcumin amorphous solid dispersions. **Carbohydr Polym**, 181, p. 543-550, Feb 1 2018.

FIGUEIREDO, J. *et al.* Microfluidics-on-a-chip for designing celecoxib-based amorphous solid dispersions: when the process shapes the product. **Drug Deliv Transl Res**, 15, n. 2, p. 732-752, Feb 2025.

FITRI, A. M. N. *et al.* Enhancement of skin localization of β -carotene from red fruit (Pandanus conoideus Lam.) using solid dispersion-thermoreponsive gel delivered via polymeric solid microneedles. **International Journal of Pharmaceutics**, 660, p. 124307, 2024/07/20/ 2024.

GAO, J. *et al.* The baicalein amorphous solid dispersion to enhance the dissolution and bioavailability and effects on growth performance, meat quality, antioxidant capacity and intestinal flora in Taihang chickens. **Poultry Science**, 103, n. 7, p. 103768, 2024/07/01/ 2024.

GAO, N. *et al.* Application of hot melt extrusion to enhance the dissolution and oral bioavailability of oleanolic acid. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 12, n. 1, p. 66-72, 2017/01/01/ 2017.

GERWICK, W. H. Plant Sources of Drugs and Chemicals. In: LEVIN, S. A. (Ed.). **Encyclopedia of Biodiversity (Second Edition)**. Waltham: Academic Press, 2013. p. 129-139.

GLOBAL INDUSTRY ANALYSTS, I. **Herbal Supplements and Remedies - Global Strategic Business Report**. 2025. Disponível em: https://www.researchandmarkets.com/reports/338400/herbal_supplements_and_remedies_global. Acesso em: 28/07/2025.

GONÇALVES, R. N. *et al.* Os marcos legais das políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista de APS**, 23, n. 3, 2020.

GONZÁLEZ-MINERO, F. J.; BRAVO-DÍAZ, L. The Use of Plants in Skin-Care Products, Cosmetics and Fragrances: Past and Present. **Cosmetics**, v.5, n. 3, DOI: <https://doi.org/10.3390/cosmetics5030050>.

GUEMBE-MICHEL, N.; NGUEWA, P.; GONZÁLEZ-GAITANO, G. Soluplus[®]-Based Pharmaceutical Formulations: Recent Advances in Drug Delivery and Biomedical Applications. **Int J Mol Sci**, 26, n. 4, Feb 11 2025.

GUIMARÃES, D.; CAVACO-PAULO, A.; NOGUEIRA, E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. **Int J Pharm**, 601, p. 120571, May 15 2021.

GUO, S. *et al.* Solid dispersion of berberine hydrochloride and Eudragit[®] S100: Formulation, physicochemical characterization and cytotoxicity evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 40, p. 21-27, 2017/08/01/ 2017.

GUPTA, A. *et al.* Recent Advances in the Surfactant and Controlled Release Polymer-based Solid Dispersion. **Curr Pharm Des**, 28, n. 20, p. 1643-1659, 2022.

HASHMI, A. R. *et al.* Advanced Drug Delivery Strategies to Overcome Solubility and Permeability Challenges: Driving Biopharmaceutical Advancements Toward Commercial Success. **ACS Omega**, 10, n. 36, p. 40769-40792, 2025/09/16 2025.

- HU, Y. *et al.* Bioaccessibility and bioavailability of phytochemicals: Influencing factors, improvements, and evaluations. **Food Hydrocolloids**, 135, p. 108165, 2023/02/01/ 2023.
- HUANG, S.; WILLIAMS, R. O., 3rd. Effects of the Preparation Process on the Properties of Amorphous Solid Dispersions. **AAPS PharmSciTech**, 19, n. 5, p. 1971-1984, Jul 2018.
- ISHIMOTO, K. *et al.* Physicochemical and Biochemical Evaluation of Amorphous Solid Dispersion of Naringenin Prepared Using Hot-Melt Extrusion. **Front Nutr**, 9, p. 850103, 2022.
- ISHTIAQ, M. *et al.* Curcumin-loaded soluplus® based ternary solid dispersions with enhanced solubility, dissolution and antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory activities. **Helion**, 10, n. 14, p. e34636, 2024/07/30/ 2024.
- ISHWARYA, S. P.; ANANDHARAMAKRISHNAN, C.; STAPLEY, A. G. F. Spray-freeze-drying: A novel process for the drying of foods and bioproducts. **Trends in Food Science & Technology**, 41, n. 2, p. 161-181, 2015/02/01/ 2015.
- JAKUBOWSKA, E.; LULEK, J. The application of freeze-drying as a production method of drug nanocrystals and solid dispersions – A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 62, p. 102357, 2021/04/01/ 2021.
- JERMAIN, S. V.; BROUH, C.; WILLIAMS, R. O., 3rd. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery - An update. **Int J Pharm**, 535, n. 1-2, p. 379-392, Jan 15 2018.
- JIANG, S.-z.; WANG, N.-s.; MI, S.-q. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of [6]-gingerol in rats. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, 29, n. 9, p. 529-537, 2008/12/01 2008.
- KAEWKROEK, K. *et al.* Development of starch/chitosan expandable films as a gastroretentive carrier for ginger extract-loaded solid dispersion. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 30, n. 2, p. 120-131, 2022/02/01/ 2022.
- KENNEDY, D. O.; WIGHTMAN, E. L. Herbal Extracts and Phytochemicals: Plant Secondary Metabolites and the Enhancement of Human Brain function. **Advances in Nutrition**, 2, n. 1, p. 32-50, 2011/01/01/ 2011.
- KHAN, K. U. *et al.* Overview of nanoparticulate strategies for solubility enhancement of poorly soluble drugs. **Life Sci**, 291, p. 120301, Feb 15 2022.
- KOCH, N. *et al.* Production challenges of tablets containing lipid excipients: Case study using cannabidiol as drug model. **International Journal of Pharmaceutics**, 633, p. 122639, 2023/02/25/ 2023.
- LARIZA, D. *et al.* Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 33, 01/01 2012.
- LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 50, n. 1, p. 47-60, 2000/07/03/ 2000.

- LI, H. *et al.* Comparative study of encapsulated cannabidiol ternary solid dispersions prepared by different techniques: The application of a novel technique jet milling. **Food Research International**, 168, p. 112783, 2023/06/01/ 2023.
- LI, J. *et al.* Selection of Bionic Co-former Improves the Dissolution of Neohesperidin via Co-amorphous Solid Dispersion with Naringin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 181, 11/01 2022.
- LI, S. *et al.* Chemistry and health effects of polymethoxyflavones and hydroxylated polymethoxyflavones. **Journal of Functional Foods**, 1, n. 1, p. 2-12, 2009/01/01/ 2009.
- LIMA, P. S. S. *et al.* Inclusion of terpenes in cyclodextrins: Preparation, characterization and pharmacological approaches. **Carbohydr Polym**, 151, p. 965-987, Oct 20 2016.
- LIU, H.; TAYLOR, L. S.; EDGAR, K. J. The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review. **Polymer**, 77, p. 399-415, 2015/10/23/ 2015.
- LIU, M. *et al.* Novel amorphous solid dispersion based on natural deep eutectic solvent for enhancing delivery of anti-tumor RA-XII by oral administration in rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 166, p. 105931, 2021/11/01/ 2021.
- LIU, P. *et al.* Soluplus-Mediated Diosgenin Amorphous Solid Dispersion with High Solubility and High Stability: Development, Characterization and Oral Bioavailability. **Drug Des Devel Ther**, 14, p. 2959-2975, 2020.
- LOH, Z.; SAMANTA, A.; HENG, P. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 19, 02/17 2015.
- MA, X.; WILLIAMS, R. O. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 50, p. 113-124, 2019/04/01/ 2019.
- MAHANTA, B. P. *et al.* Thermolabile essential oils, aromas and flavours: Degradation pathways, effect of thermal processing and alteration of sensory quality. **Food Res Int**, 145, p. 110404, Jul 2021.
- MANCHANDA, D.; KUMAR, A.; NANDA, A. Recent Advancements in Pharmaceutical Cocrystals, Preparation Methods, and their Applications. **Curr Pharm Des**, 27, n. 44, p. 4477-4495, 2021.
- MARKOVIC, M.; BEN-SHABAT, S.; DAHAN, A. Prodrugs for Improved Drug Delivery: Lessons Learned from Recently Developed and Marketed Products. **Pharmaceutics**, 12, n. 11, Oct 29 2020.
- MARTYNEK, D. *et al.* Stability and recrystallization of amorphous solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and spray drying. **Int J Pharm**, 672, p. 125331, Mar 15 2025.
- MAŠKOVÁ, E. *et al.* Hypromellose - A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. **J Control Release**, 324, p. 695-727, Aug 10 2020.

MATIĆ, J. *et al.* Towards predicting the product quality in hot-melt extrusion: Pilot plant scale extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**: X, 3, p. 100084, 2021/12/01/ 2021.

MOHAPATRA, D.; AGRAWAL, A. K.; SAHU, A. N. Exploring the potential of solid dispersion for improving solubility, dissolution & bioavailability of herbal extracts, enriched fractions, and bioactives. **Journal of Microencapsulation**, 38, n. 7-8, p. 594-612, 2021/11/17 2021.

MOHYLYUK, V. *et al.* Effect of carrier type and Tween® 80 concentration on the release of silymarin from amorphous solid dispersions. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 63, p. 102416, 2021/06/01/ 2021.

MOREIRA, C. D. L. d. F. A. *et al.* Amorphous solid dispersions of hecogenin acetate using different polymers for enhancement of solubility and improvement of anti-hyperalgesic effect in neuropathic pain model in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 97, p. 870-879, 2018/01/01/ 2018.

MURAKAMI, T.; BODOR, E.; BODOR, N. Approaching strategy to increase the oral bioavailability of berberine, a quaternary ammonium isoquinoline alkaloid: Part 1. Physicochemical and pharmacokinetic properties. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, 19, n. 3, p. 129-137, Mar 2023.

MUREŞAN-POP, M. *et al.* Solid dispersions of Myricetin with enhanced solubility: Formulation, characterization and crystal structure of stability-impeding Myricetin monohydrate crystals. **Journal of Molecular Structure**, 1141, p. 607-614, 2017/08/05/ 2017.

NAEEM, A. *et al.* Study of Gelatin-grafted-2-Acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid hydrogels as a controlled release vehicle for amorphous solid dispersion of *Tripterygium Wilfordii* bioactive constituents. **Arabian Journal of Chemistry**, 16, n. 10, p. 105139, 2023/10/01/ 2023.

NEUWIRTH, M. *et al.* Amorphous Solid Dispersions Layered onto Pellets—An Alternative to Spray Drying? **Pharmaceutics**, v.15, n. 3, DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030764>.

ONOU, S. *et al.* Physicochemical and biopharmaceutical characterization of amorphous solid dispersion of nobiletin, a citrus polymethoxylated flavone, with improved hepatoprotective effects. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 49, n. 4, p. 453-460, 2013/07/16/ 2013.

OTTO, D. P.; OTTO, A.; DE VILLIERS, M. M. Experimental and mesoscale computational dynamics studies of the relationship between solubility and release of quercetin from PEG solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, 456, n. 2, p. 282-292, 2013/11/18/ 2013.

PANDI, P. *et al.* Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. **International Journal of Pharmaceutics**, 586, p. 119560, 2020/08/30/ 2020.

PELTONEN, L.; HIRVONEN, J. Drug nanocrystals - Versatile option for formulation of poorly soluble materials. **Int J Pharm**, 537, n. 1-2, p. 73-83, Feb 15 2018.

- PRAJAPATI, V. *et al.* Physicochemical characterization of polyoxyethylene (POE)-based nonionic surfactants in single and mixed micellar environments for anticancer drug solubilization enhancement. **Phys Chem Chem Phys**, 27, n. 37, p. 20092-20116, Sep 24 2025.
- PRODEA, A. *et al.* The Role of Cyclodextrins in the Design and Development of Triterpene-Based Therapeutic Agents. **Int J Mol Sci**, 23, n. 2, Jan 10 2022.
- QUODBACH, J. *et al.* Novel Strategies for the Formulation of Poorly Water-Soluble Drug Substances by Different Physical Modification Strategies with a Focus on Peroral Applications. **Pharmaceutics**, v.18, n. 8, p. 1089, DOI: 10.3390/ph18081089.
- RAJU, M.; KULKARNI, Y. A.; WAIRKAR, S. Therapeutic potential and recent delivery systems of berberine: A wonder molecule. **Journal of Functional Foods**, 61, p. 103517, 2019/10/01/ 2019.
- RASHED, M.; DADASHZADEH, S.; BOLOURCHIAN, N. The Impact of Process and Formulation Parameters on the Fabrication of Efavirenz Nanosuspension to Improve Drug Solubility and Dissolution. **Iran J Pharm Res**, 21, n. 1, p. e129409, Dec 2022.
- REY, S. I. C. **Amorfização e co-amorfização como estratégias de incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis em água (BCS-classe II)**. 2017. -, Universidade de Lisboa (Portugal).
- S'ARI, M. *et al.* Characterization of Amorphous Solid Dispersions and Identification of Low Levels of Crystallinity by Transmission Electron Microscopy. **Molecular Pharmaceutics**, 18, n. 5, p. 1905-1919, 2021/05/03 2021.
- SABERI, A. *et al.* Development, recent advances, and updates in binary, ternary co-amorphous systems, and ternary solid dispersions. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 86, p. 104746, 2023/09/01/ 2023.
- SACHER, S. *et al.* Towards a novel continuous HME-Tableting line: Process development and control concept. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 142, p. 105097, 2020/01/15/ 2020.
- SANCHES, B. M. A.; FERREIRA, E. I. Is prodrug design an approach to increase water solubility? **Int J Pharm**, 568, p. 118498, Sep 10 2019.
- SANTOS, R. L. *et al.* Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, 13, 2011.
- SATHISARAN, I.; DALVI, S. V. Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium. **Pharmaceutics**, v.10, n. 3, p. 108, DOI: 10.3390/pharmaceutics10030108.
- SERAJUDDIN, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 59, n. 7, p. 603-616, 2007/07/30/ 2007.

SHADRACK, S. M. *et al.* Enhancing bioavailability and functionality of plant peptides and proteins: A review of novel strategies for food and pharmaceutical applications. **Food Chemistry**, 485, p. 144440, 2025/09/01/ 2025.

SHARMA, P. *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**, 81, p. 104238, 2023/03/01/ 2023.

SHERIKAR, A. *et al.* Preparation and Evaluation of Silymarin-Loaded Solid Eutectic for Enhanced Anti-Inflammatory, Hepatoprotective Effect: In Vitro-In Vivo Prospect. **Oxid Med Cell Longev**, 2021, p. 1818538, 2021.

SHI, C. *et al.* Preparation, characterization and in vivo studies of amorphous solid dispersion of berberine with hydrogenated phosphatidylcholine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 74, p. 11-17, 2015/07/10/ 2015.

SILVA DE SÁ, I. *et al.* In vitro and in vivo evaluation of enzymatic and antioxidant activity, cytotoxicity and genotoxicity of curcumin-loaded solid dispersions. **Food and Chemical Toxicology**, 125, p. 29-37, 2019/03/01/ 2019.

SILVA, T. *et al.* Encapsulação de compostos bioativos por coacervação complexa. **Ciência e Natura**, 37, p. 56, 12/15 2015.

SINGH, A.; VAN DEN MOOTER, G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 100, p. 27-50, 2016/05/01/ 2016.

SUVARNA, V.; GUJAR, P.; MURAHARI, M. Complexation of phytochemicals with cyclodextrin derivatives - An insight. **Biomed Pharmacother**, 88, p. 1122-1144, Apr 2017.

SZABÓ, E. *et al.* Evaluation of Different Thermoanalytical Methods for the Analysis of the Stability of Naproxen-Loaded Amorphous Solid Dispersions. **Pharmaceutics**, v.14, n. 11, DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112508>.

TAFU, N. N.; JIDEANI, V. A. Proximate, Elemental, and Functional Properties of Novel Solid Dispersions of *Moringa oleifera* Leaf Powder. **Molecules**, v.27, n. 15, p. 4935, DOI: 10.3390/molecules27154935.

TAMBE, A.; PANDITA, N. Enhanced solubility and drug release profile of boswellic acid using a poloxamer-based solid dispersion technique. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 44, p. 172-180, 2018/04/01/ 2018.

TAN, O. J. *et al.* Improving oral bioavailability of medicinal herbal compounds through lipid-based formulations – A Scoping Review. **Phytomedicine**, 90, p. 153651, 2021/09/01/ 2021.

TERRA JUNIOR, O. N.; MALDONADO, J.; ARNÓBIO, A. Estudo do Desempenho Comercial dos Insumos Farmacêuticos Vegetais sob a Ótica do Comércio Exterior. **Revista Fitos**, 9, n. 3, 2015.

- TONG, H. H. Y. *et al.* Spray freeze drying with polyvinylpyrrolidone and sodium caprate for improved dissolution and oral bioavailability of oleanolic acid, a BCS Class IV compound. **International Journal of Pharmaceutics**, 404, n. 1, p. 148-158, 2011/02/14/ 2011.
- TRASI, N. S. *et al.* Physical stability and release properties of lumefantrine amorphous solid dispersion granules prepared by a simple solvent evaporation approach. **International Journal of Pharmaceutics**: X, 2, p. 100052, 2020/12/01/ 2020.
- VAN HECKE, E.; BENALI, M. Solid dispersions of quercetin-PEG matrices: Miscibility prediction, preparation and characterization. **Food Bioscience**, 49, p. 101868, 2022/10/01/ 2022.
- VAN NIJLEN, T. *et al.* Improvement of the dissolution rate of artemisinin by means of supercritical fluid technology and solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, 254, n. 2, p. 173-181, 2003/03/26/ 2003.
- VASCONCELOS, T. *et al.* Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 100, p. 85-101, 2016/05/01/ 2016.
- VLAD, R. A. *et al.* Hydroxypropyl Methylcellulose-A Key Excipient in Pharmaceutical Drug Delivery Systems. **Pharmaceutics**, 17, n. 6, Jun 16 2025.
- VO, C. L.-N.; PARK, C.; LEE, B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 85, n. 3, Part B, p. 799-813, 2013/11/01/ 2013.
- WALDEN, D. M. *et al.* Molecular Simulation and Statistical Learning Methods toward Predicting Drug–Polymer Amorphous Solid Dispersion Miscibility, Stability, and Formulation Design. **Molecules**, v.26, n. 1, DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010182>.
- WANG, H. *et al.* Enhancement of the Bioavailability and Anti-Inflammatory Activity of Glycyrrhetic Acid via Novel Soluplus®—A Glycyrrhetic Acid Solid Dispersion. **Pharmaceutics**, v.14, n. 9, DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091797>.
- WANNASARIT, S. *et al.* Raft-forming gastro-retentive formulations based on *Centella asiatica* extract-solid dispersions for gastric ulcer treatment. **Eur J Pharm Sci**, 143, p. 105204, Feb 15 2020.
- WILLIAMS, H. D. *et al.* Lipid-Based Formulations and Drug Supersaturation: Harnessing the Unique Benefits of the Lipid Digestion/Absorption Pathway. **Pharmaceutical Research**, 30, n. 12, p. 2976-2992, 2013/12/01 2013.
- WONG, J. J. L. *et al.* A trade-off between solubility enhancement and physical stability upon simultaneous amorphization and nanonization of curcumin in comparison to amorphization alone. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 114, p. 356-363, 2018/03/01/ 2018.
- YAN, S. *et al.* Difference and alteration in pharmacokinetic and metabolic characteristics of low-solubility natural medicines. **Drug Metab Rev**, 50, n. 2, p. 140-160, May 2018.

YU, C. *et al.* The solid dispersion of resveratrol with enhanced dissolution and good system physical stability. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 84, p. 104507, 2023/06/01/ 2023.

YU, Z. *et al.* What dominates the changeable pharmacokinetics of natural sesquiterpene lactones and diterpene lactones: a review focusing on absorption and metabolism. **Drug Metab Rev**, 53, n. 1, p. 122-140, Feb 2021.

YUSUF, H. *et al.* Cellulose- and Saccharide-Based Orally Dispersible Thin Films Transform the Solid States and Dissolution Characteristics of Poorly Soluble Curcumin. **Adv Pharmacol Pharm Sci**, 2024, p. 8596712, 2024.

ZHANG, H. *et al.* Fabrication of pea protein-curcumin nanocomplexes via microfluidization for improved solubility, nano-dispersibility and heat stability of curcumin: Insight on interaction mechanisms. **International Journal of Biological Macromolecules**, 168, p. 686-694, 2021/01/31/ 2021a.

ZHANG, J. *et al.* Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 18, n. 4, p. 100834, 2023/07/01/ 2023.

ZHANG, J.; SHI, X.; TAO, W. Curcumin amorphous solid dispersions benefit from hydroxypropyl methylcellulose E50 to perform enhanced anti-inflammatory effects. **International Journal of Biological Macromolecules**, 252, p. 126507, 2023/12/01/ 2023.

ZHANG, X. *et al.* Pharmaceutical Dispersion Techniques for Dissolution and Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. **Pharmaceutics**, 10, n. 3, Jun 23 2018.

ZHANG, Y. *et al.* Tripterygium wilfordii: An inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment. **Medicinal Research Reviews**, 41, n. 3, p. 1337-1374, 2021/05/01 2021b.

ZHAO, J.; YANG, J.; XIE, Y. Improvement strategies for the oral bioavailability of poorly water-soluble flavonoids: An overview. **Int J Pharm**, 570, p. 118642, Oct 30 2019.

ZHAOJIE, M. *et al.* Amorphous solid dispersion of berberine with absorption enhancer demonstrates a remarkable hypoglycemic effect via improving its bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, 467, n. 1, p. 50-59, 2014/06/05/ 2014.

ZHU, F. *et al.* Advance on the bioactivity and potential applications of dietary fibre from grape pomace. **Food Chemistry**, 186, p. 207-212, 2015/11/01/ 2015.

ZHU, S.-C. *et al.* Optimization of mechanically assisted coamorphous dispersion extraction of hydrophobic compounds from plant tea (Citri Reticulatae Pericarpium) using water. **Food Chemistry**, 393, p. 133462, 2022/11/01/ 2022.

ZIAEE, A. *et al.* Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 127, p. 300-318, 2019/01/15/ 2019.