

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

LUDMILA ALVIM GOMES PINHO

APERFEIÇOAMENTO DE PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS DE TEOBROMINA E
DE EXTRATO DE CACAU EMPREGANDO TERMOEXTRUSÃO E OUTRAS
TECNOLOGIAS DE PROCESSAMENTO

BRASÍLIA
2018

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LUDMILA ALVIM GOMES PINHO

APERFEIÇOAMENTO DE PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS DE TEOBROMINA E
DE EXTRATO DE CACAU EMPREGANDO TERMOEXTRUSÃO E OUTRAS
TECNOLOGIAS DE PROCESSAMENTO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Orientador: Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho

Co-orientadora: Lívia Lira Cristina de Sá Barreto

BRASÍLIA
2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

PP654a Pinho, Ludmila Alvim Gomes
Aperfeiçoamento de propriedades farmacêuticas de teobromina e de extrato de cacau empregando termoextrusão e outras tecnologias de processamento / Ludmila Alvim Gomes Pinho; orientador Marcílio Sérgio Soares Cunha-Filho; co orientador Livia Lira Cristina Sá-Barreto. -- Brasília, 2018. 76 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. Extrato de cacau. 2. Teobromina. 3. Dispersão sólida. 4. Termoextrusão. 5. Desenho de mistura. I. Cunha-Filho, Marcílio Sérgio Soares, orient. II. Sá-Barreto, Livia Lira Cristina, co-orient. III. Título.

Ludmila Alvim Gomes Pinho

Aperfeiçoamento de propriedades farmacêuticas de teobromina e de extrato de cacau empregando termoextrusão e outras tecnologias de processamento

Aprovada em 20 de fevereiro de 2018.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto – Universidade Federal de Pernambuco

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Amilton e Nilza, e à madrinha, Maria de Lurdes, por acreditarem na minha educação e sempre investirem em mim, dedico este trabalho, pois meu sucesso é fruto do esforço deles.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e a minha madrinha por toda confiança depositada em mim e por sempre investirem nos meus sonhos. Ao meu padrinho, Aristóteles, por acreditar que eu era capaz, mesmo quando nem eu acreditava. Aos meus irmãos, Isadora e Leopoldo, pelo apoio psicológico e ao meu noivo, Tiago, por me acompanhar na UnB nos finais de semana e apoiar todas as minhas decisões.

Agradeço ao meu orientador professor Marcílio Cunha-Filho pela brilhante orientação e por realmente conduzir o trabalho à excelência. À professora Lívia Barreto pelo suporte e colaboração intelectual. Aos professores da pós graduação, por contribuírem com meu aprendizado, em especial aos professores Guilherme Gelfuso e Taís Gratieri.

Aos meus colegas do LTMAC, em especial à Lorena Malaquias, Felipe Pires, Stephania Graziani e Saulo Godoy, que me acompanharam em diversos experimentos e tornaram possível este trabalho.

Agradeço ao Professor Lucio Cardozo da Universidade de Maringá, ao Professor Osvaldir Taranto e à Juliana Rosa da Universidade de Campinas e às técnicas Patrícia e Júlia do laboratório de controle de qualidade da Universidade de Brasília pelo suporte nos experimentos de fluido supercrítico, ângulo de contato e liofilização.

Agradeço acima de todos a Deus, que me fortaleceu em toda a caminhada até aqui.

“Fazei tudo por Amor. – Assim não há coisas pequenas: tudo é grande. – A perseverança nas pequenas coisas, por Amor é heroísmo.”

(São Josemaria Escrivá)

RESUMO

O objetivo deste estudo foi melhorar as propriedades de solubilidade e fluxo da teobromina isolada e do extrato de cacau através da obtenção de dispersões sólidas. Inicialmente, três diferentes métodos de obtenção (termoextrusão, liofilização e fluido supercrítico) e três diferentes polímeros (Eudragit E, Plasdona S e Soluplus) foram testados na obtenção de dispersões sólidas com teobromina. O desempenho das formulações foi muito influenciado pelo método de produção e pela matriz polimérica utilizados. Eudragit E mostrou ser o material mais versátil para melhorar a dissolução da teobromina (eficiência de dissolução >70%). Os sistemas produzidos por termoextrusão apresentaram melhor fluidez (ângulo de espátula <40° e compressibilidade <11%) e dissolução (eficiência de 75% contra 55% da Teobromina) comparados a matéria prima isolada. Na segunda fase do estudo, a termoextrusão foi selecionada para a obtenção de dispersões sólidas de extrato de cacau. Um desenho experimental de mistura foi empregado com os três polímeros testados anteriormente, de forma a potencializar a performance das formulações a partir da composição de sua matriz polimérica. De fato, o melhor desempenho foi conseguido nas dispersões sólidas que combinavam os três materiais em equivalente proporção (índice de fluxo = 88, ângulo de contato = 47,8°, eficiência de dissolução = 87,0% e dispersibilidade = 7,5%), evidenciando ação sinérgica entre os polímeros. Assim, espera-se que o estudo apresentado possa subsidiar as informações tecnológicas necessárias para a funcionalização do extrato de cacau, bem como de seu biomarcador teobromina, que viabilizem seu uso para doenças cardiovasculares ou outras aplicações farmacêuticas como redução da resistência a insulina ou inibição da formação de cristais renais.

Palavras-chave: Extrato de cacau, Teobromina, Dispersão sólida, Termoextrusão, Desenho de mistura.

ABSTRACT

The aim of this study was to improve the pharmaceutical properties of theobromine isolated and of cocoa extract through obtention of solid dispersions. Initially, three different techniques (hot melt extrusion, freeze-drying, and supercritical fluid), as well as three different hydrophilic polymeric matrixes (Eudragit E ®, PlasdoneTM S and Soluplus ®) were tested to produce solid dispersions with theobromine. The performance of systems obtained was markedly influenced by the processing method and by the polymeric matrix used. Eudragit E ® proved to be the most versatile material for improving Theobromine dissolution (dissolution efficiency > 70%). The systems produced through Hot-Melt Extrusion showed better flowability (angle of spatula < 40° and compressibility < 11%) and dissolution properties (efficiency of 75% against 55% from Theobromine). In the second phase of the study, Hot-Melt Extrusion was selected to obtain solid dispersions with cocoa extract. A mixture design approach was employed using the polymers tested in the first phase in order to potencialize systems performance from its polymeric matrix. In fact, the best response was achieved by combining the three materials in equal proportions (flowability index 88, contact angle 47.8°, dissolution efficiency 87.9%, and 7.5 % of dispersibility) highlighting the synergic effect between the polymers. Thereby, it is expected that the present study could provide the technological information necessary for the functionalization of cocoa extract, as well as of its biomarker, theobromine, that will enable their pharmaceutical application.

Keywords: Cocoa extract, Theobromine, Solid dispersion, Hot-melt extrusion; Mixture design

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Estrutura química da TB (Fonte: DRUGBANK, 2016).	4
Figura 1.2 Diagrama de fases da água.	6
Figura 1.3 Esquema de processamento por termoextrusão. (Fonte: KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012).....	8
Figura 1.4 Diagrama representativo do estado supercrítico da matéria.	9
Figura 1.5 Estrutura química do EuE (Fonte: KOJIMA et al., 2012.	11
Figura 1.6 Estrutura química do PVP (Fonte: LEHMKEMPER et al., 2017.)	12
Figura 1.7 Estrutura química do Sol (Fonte: KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012.).....	13
Figura 2.1 Microscopia ótica das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE, PVP e Sol.	20
Figura 2.2 Microscopia eletrônica de varredura das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE, PVP e Sol (x100).....	21
Figura 2.3 Primeira derivada de TGA das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE (A) , PVP (B) e Sol (C). O perfil térmico da TB e dos polímeros selecionados isoladamente também está representado (D). Cada evento de perda de peso está indicado nas figuras como porcentagem (%).	22
Figura 2.4 Difratoogramas XRPD das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE (A), PVP (B) e Sol (C). Os difratoogramas da TB e polímeros selecionados isoladamente também estão representados (D).....	23
Figura 2.5 Espectros FTIR de MF e sistemas de dispersão sólida produzidos por HME, SF e FD e contendo TB e os polímeros EuE (A), PVP (B) e Sol (C). A estrutura química de cada composto é mostrada e seus grupos funcionais são sombreados e numerados de acordo.	24
Figura 2.6 Perfis de dissolução das amostras TB não tratada e das dispersões sólidas elaboradas com Sol, juntamente com os valores médios correspondentes da ED30 e o desvio padrão (DP) entre parênteses.	27
Figura 2.7 Perfis de dissolução das amostras TB não tratada e das dispersões sólidas elaboradas com PVP, juntamente com os valores médios correspondentes da ED30 e o desvio padrão (DP) entre parênteses.	28
Figura 2.8 . Perfis de dissolução das amostras TB não tratada e das dispersões sólidas elaboradas com EuE juntamente com os valores médios correspondentes da ED30 e o desvio padrão (DP) entre parênteses.	29
Figura 3.1. Microscopia ótica e microscopia eletrônica de varredura de MF e das formulações preparadas com EC e os polímeros EuE, PVP e Sol..... Error! Bookmark not defined.	
Figura 3.2. Primeira derivada do TGA dos sistemas produzidos por HME contendo EuE, PVP e Sol. O perfil térmico da TB e do EC também estão representados. Cada evento de perda de massa está indicado como porcentagem (%). Error! Bookmark not defined.	
Figura 3.3. Difratoograma XRPD da TB, EC e das formulações elaboradas por HME. Os picos destacados correspondem aos sinais característicos do cristal original de TB. Error! Bookmark not defined.	
Figura 3.4. Espectro FTIR da TB, EC e das formulações elaboradas por HME. A estrutura química da TB é apresentada juntamente com seus grupos funcionais sombreados e numerados de forma correspondente..... Error! Bookmark not defined.	
Figura 3.5. Diagrama de contorno para (A) Índice de fluxo e (B) dispersibilidade, juntamente que suas correspondentes equações preditivas. Áreas mais escuras indicam melhor resposta..... Error! Bookmark not defined.	
Figura 3.6. (A) Ângulo de contato para os sistemas produzidos por HME. A linha tracejada delimita 90° (limite para considerar boa molhabilidade). (B) Diagrama de contorno do	

ângulo de contato e sua correspondente equação preditiva. Áreas mais escuras indicam melhor resposta. **Error! Bookmark not defined.**

Figura 3.7. (A) Perfil de dissolução do EC e dos sistemas produzidos por HME juntamente com seu correspondente valor de ED30. Desvio padrão (DP) entre parêntesis. Diferenças significativas entre as amostras são identificadas com ** ($p \leq 0.01$) e **** ($p \leq 0.0001$). (B) Diagrama de contorno para ED30 e sua correspondente equação preditiva. Áreas mais escuras indicam melhor resposta. **Error! Bookmark not defined.**

Figura 3.8 Diagrama de contorno da resposta otimizada considerando índice de fluxo (+++), ED30 (+++) dispersibilidade (+) e ângulo de contato (+). Região destacada em cinza com desejabilidade superior a 0,7. **Error! Bookmark not defined.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 Tipos de dispersões sólidas. (Fonte: KOLTER et al., 2012).....	5
Tabela 2.1 Medidas de fluxo de MF e dos sistemas HME, SF e FD contendo TB e os polímeros EuE, PVP e Sol.	25
Tabela 3.1. Composição das formulações, condições de extrusão e fotomicrografias de microscopia ótica dos filamentos de HME.	Error! Bookmark not defined.
Tabela 3.2 Medidas de fluxo e de dispersibilidade do EC e dos sistemas obtido por HME. Índices de fluxo acima de 60 são considerados aceitáveis e valores acima de 80 são classificados como bons (entre 80 e 89) ou excelentes (maiores que 90). Para a dispersibilidade, valores acima de 35% são considerados de alta contaminação, enquanto que valores abaixo de 6% tem uma probabilidade de contaminação muito baixa....	Error! Bookmark not defined.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DP	Desvio Padrão
DTA	Análise Termogravimétrica
DTG	Termogravimetria
EC	Extrato de Cacau
ED30	Eficiência de Dissolução a 30 min
EuE	Eudragit E PO
FAP-DF	Fundação de Apoio a Pesquisa do Distrito Federal
FD	Liofilização
ATR-FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier usando reflectância total atenuada
HCL	Ácido clorídrico
HDL	Colesterol de alta densidade
HME	Termoextrusão
IFA	Insumo farmacêutico ativo
LDL	Colesterol de baixa densidade
LTMAC	Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos
MF	Mistura física
PVP	Plasdone S 630
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPM	Rotações por Minuto
scCO ₂	Dióxido de carbono supercrítico
SF	Fluido supercrítico
Sol	Soluplus
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Teobromina
VA	Vinilacetato
VP	Vinilpirolodona
XRPD	Difração de Raio X do Pó

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - JUSTIFICATIVA E EMBASAMENTO TEÓRICO	1
1.1 INTRODUÇÃO	1
1.2 OBJETIVOS	2
1.2.1 Objetivo Geral	2
1.2.2 Objetivos específicos	2
1.3 REFERENCIAL TEÓRICO	2
1.3.1 Extrato de cacau	2
1.3.2 Dispersões sólidas	5
1.3.3 Matrizes poliméricas	10
CAPÍTULO 2- MELHORIA DAS PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS DA TEOBROMINA PELO USO DE DISPERSÕES SÓLIDAS PREPARADAS COM TECNOLOGIAS RECENTES	14
2.1 RESUMO GRÁFICO	14
2.2 RESUMO	14
2.3 INTRODUÇÃO	16
2.4 MATERIAL E MÉTODOS	16
2.4.1 Material	16
2.4.2 Preparação das dispersões sólidas	16
2.4.3 Quantificação do fármaco	17
2.4.4 Análise morfológica	18
2.4.5 Análise termogravimétrica (TGA)	18
2.4.6 Difração de raio X do pó (XRPD).....	18
2.4.7 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier usando reflectância total atenuada (ATR-FTIR).....	18
2.4.8 Análise de fluxo	18
2.4.9 Estudos de dissolução	19
2.5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
2.5.1 Caracterização físico-química	19
2.5.2 Avaliação de fluxo	25
2.5.3 Perfil de dissolução	26
2.6 CONCLUSÃO	30
2.7 AGRADECIMENTOS.....	30
CAPÍTULO 3- INCREMENTO DA SOLUBILIDADE E DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DO EXTRATO DE CACAU POR MEIO DE DISPERSÕES SÓLIDAS PREPARADAS POR TERMOEXTRUSÃO	31

3.1 RESUMO GRÁFICO.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 RESUMO	Error! Bookmark not defined.
3.3 INTRODUÇÃO	Error! Bookmark not defined.
3.4 MATERIAIS E MÉTODOS	Error! Bookmark not defined.
3.4.1 Materiais.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.2 Análise termogravimétrica (TGA)	Error! Bookmark not defined.
3.4.3 Desenho de mistura	Error! Bookmark not defined.
3.4.4 Preparação dos termoextrusados	Error! Bookmark not defined.
3.4.5 Quantificação do fármaco	Error! Bookmark not defined.
3.4.6 Análise Morfológica.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.7 Difração de raio-X do pó (XRPD)	Error! Bookmark not defined.
3.4.8 Reflexão total atenuada no Infravermelho com transformada de Fourier (ATR-FTIR)	Error! Bookmark not defined.
3.4.9 Análise de fluxo	Error! Bookmark not defined.
3.4.10 Ângulo de Contato	Error! Bookmark not defined.
3.4.11 Dissolução	Error! Bookmark not defined.
3.4.12. Análise Estatística	Error! Bookmark not defined.
3.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	Error! Bookmark not defined.
3.5.1 Estabilidade térmica da TB e do EC	Error! Bookmark not defined.
3.5.2. Caracterização físico-química	Error! Bookmark not defined.
3.5.3. Análise de fluxo	Error! Bookmark not defined.
3.5.4 Molhabilidade	Error! Bookmark not defined.
3.5.5. Estudos de dissolução	Error! Bookmark not defined.
3.5.6 Previsão da formulação otimizada	Error! Bookmark not defined.
3.6 CONCLUSÃO	Error! Bookmark not defined.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

CAPÍTULO 1 - JUSTIFICATIVA E EMBASAMENTO TEÓRICO

1.1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos fitoterápicos são aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que apresentem constância de sua qualidade (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014). No ano de 2008, esses medicamentos movimentaram no Brasil cerca de US\$ 160 milhões (CARVALHO et al., 2008), sendo que sua procura no Sistema único de saúde (SUS) aumentou 161% entre 2013 e 2015 (BRASIL, 2016). Apesar de seu uso disseminado, formulações com tecnologias mais complexas, como sistema de liberação modificada, são raramente empregadas em fitoterápicos no Brasil.

O Brasil é conhecido pela sua biodiversidade e consequente enorme potencial terapêutico advindo dela. O extrato de cacau (EC), uma das principais *commodities* agrícolas do país, tem propriedades antioxidantes e de redução de colesterol, além de outros benefícios para o sistema cardiovascular (IOANNONE; SACCHETTI; SERAFINI, 2017), sendo essas atividades atribuídas às substâncias naturais presentes no extrato, destacando-se a teobromina (TB) como principal metabólito secundário. A TB tem aplicação como vasodilatador, diurético, estimulante cardíaco e como relaxante muscular leve. Entretanto, sua baixa solubilidade aquosa e seu fluxo insuficiente limitam seu uso, uma vez que exige administração de altas doses, ao que se atribui efeitos adversos, como dor de cabeça (NEUFINGERL et al., 2013; SIMONS et al., 1985) e impede processamento industrial do ativo.

Diversas alternativas de processamento tecnológico de insumo farmacêutico ativo (IFA) são capazes de melhorar suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas. Um dos processos de maior viabilidade industrial capaz de intervir nas características de solubilidade e estabilidade dos fármacos são as dispersões sólidas (DS) (KOJO et al., 2017). Nesses sistemas, o fármaco está disperso ou solubilizado em uma matriz, geralmente um polímero, na forma sólida. Dentre os métodos utilizados para obtenção de dispersões sólidas, estão técnicas tradicionais, como a liofilização, além de técnicas mais modernas, como o processamento em condições supercríticas e a termoextrusão (SAWICKI et al., 2016).

A impregnação por fluido supercrítico consiste na injeção de dióxido de carbono em estado supercrítico à mistura polímero-fármaco, a fim de que esse gás atue como um plastificante temporário (POTTER et al., 2015). Esta técnica utiliza alta pressão e temperaturas amenas

para processamento, sendo considerada uma tecnologia sustentável e compatível com produtos termolábeis (OBAIDAT et al., 2016)

A termoextrusão, por sua vez, é uma técnica amplamente utilizada na indústria de plásticos, que foi introduzida no mercado farmacêutico no século XXI (CROWLEY et al., 2007). Consiste no processamento térmico e mecânico do fármaco embebido em polímero termoplástico, através do uso de roscas para promover a mistura dos componentes, afim de se obter matrizes de liberação controlada, direcionada ou otimizada (MADDINENI et al., 2015). A principal desvantagem da técnica está no uso de altas temperaturas, o que pode limitar sua aplicação para materiais termosensíveis (TIWARI; PATIL; REPKA, 2016).

Considerando o cenário supracitado, espera-se que a obtenção de dispersões sólidas de TB e de EC empregando diferentes técnicas de obtenção e matrizes poliméricas possa viabilizar o seu uso farmacêutico.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Desenvolver sistemas farmacêuticos que melhorem as propriedades farmacotécnicas da TB e do EC.

1.2.2 Objetivos específicos

- Obter dispersões sólidas de TB utilizando diferentes metodologias de processamento e matrizes poliméricas hidrofílicas;
- Avaliar estabilidade, interação fármaco-polímero, e propriedades de fluxo e dissolução das dispersões sólidas obtidas com TB;
- Obter dispersões sólidas de EC por termoextrusão empregando diferentes matrizes poliméricas hidrofílicas em associação conforme desenho experimental de mistura;
- Avaliar as características físico-químicas e funcionais das dispersões sólidas obtidas com EC, incluindo molhabilidade, fluxo, dispersibilidade e dissolução.

1.3 REFERENCIAL TEÓRICO

1.3.1 Extrato de cacau

O cacau (*Theobroma cacao L.*) é uma fruta de grande relevância econômica para o Brasil, sendo considerada, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, uma das *commodities* mais importantes do país (SEYFFARTH, 2016). O EC tem em sua composição

diversos flavonóides, com destaque para a teobromina (TB), que é considerado o biomarcador desse extrato (ELLAM; WILLIAMSON, 2013). Além do uso extensivo do EC na indústria alimentícia, esse produto natural provou ter um diversificado potencial farmacêutico, capaz de atuar contra doenças cardiovasculares diversas (ELLAM; WILLIAMSON, 2013). O EC tem, entre seus metabólitos secundários, grande quantidade de polifenóis, além de tocoferóis e metilxantinas, que são responsáveis por diversas propriedades terapêuticas já descritas do extrato (ORACZ; ZYZELEWICZ; NEBESNY, 2015).

Dentre as atividades terapêuticas descritas para o EC, destacam-se: atividade anticáries, associada às procianidinas (GAZZANI; DAGLIA; PAPETTI, 2012); diminuição da resistência à insulina, associada ao grande número de flavonóides de EC (RAMOS; MARTÍN; GOYA, 2017; SHAH et al., 2017); e redução de rugas e marcas de envelhecimento por flavonóides e outros polifenóis (KARIM et al., 2014). Ademais, o EC possui conhecida atividade antioxidante, mesmo em seu resíduo comercial (CÁDIZ-GURREA et al., 2017). Entre os compostos com atividade antioxidante do EC, estão epicatequina, catequina e proantocianinas. Esses mostraram ser capazes de regular positivamente atividade imune inata e adquirida (IOANNONE; SACCHETTI; SERAFINI, 2017), além de possuírem atividade anti-inflamatória (CÁDIZ-GURREA et al., 2017).

A atividade, porém, mais pronunciada e com grandes evidências clínicas do EC, está relacionada à proteção contra doenças cardiovasculares, na qual a metilxantina TB está diretamente vinculada (NEUFINGERL et al., 2013). A TB pertence ao grupo dos alcaloides purínicos, que possuem diversos efeitos farmacológicos, mas que são sintetizados em um número limitado de plantas, incluindo camélia, café e cacau (SCAPAGNINI et al., 2014).

1.3.1.1 Teobromina

A TB é um potente vasodilatador com ação diurética, estimulante cardíaca e relaxante muscular leve. A TB (3,7 – dimetilxantina) (Figura 1.1) é um alcaloide natural que, assim como a cafeína e a teofilina, estão presentes em folhas de chá-da-índia, café, além de sementes de cacau (COCO et al., 2007; ANDREEVA; DMITRIENKO; ZOLOTOV, 2012).

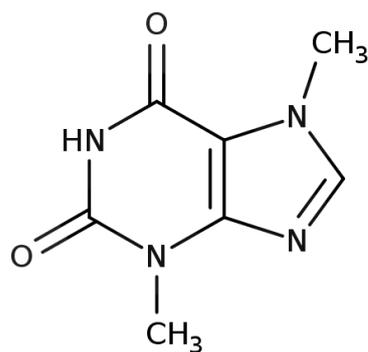


Figura 1.1 Estrutura química da TB (Fonte: DRUGBANK, 2016).

A principal ação da TB está relacionada à redução de colesterol de baixa densidade (LDL) e ao aumento do colesterol de alta densidade (HDL) (RODRIGUEZ et al., 2015; NEUFINGERL et al., 2013). Alguns estudos reportam ainda que a TB também age como um inibidor da nucleação e crescimento de cristais de ácido úrico, podendo ser utilizada no tratamento de nefrolitíase (GRASES; RODRIGUEZ; COSTA-BAUZA, 2014). Também já foi reportada a ação anti-cancerígena desse metabólito, especialmente contra câncer de fígado (SANPHUI; NANGIA, 2014). Além disso, sua combinação com uma dieta rica em polifenóis e ácidos graxos poli-insaturados reduz o comprometimento cognitivo que pode estar relacionado ao envelhecimento ou a doenças como Alzheimer (FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ et al., 2015).

O mecanismo de ação da teobromina, assim como de outras metilxantinas, parece envolver diferentes mecanismos moleculares, como antagonismo de receptores de adenosina, mobilização do cálcio intracelular e inibição das fosfodiesterases de nucleotídeos transportadores de ATP (OÑATIBIA-ASTIBIA; FRANCO; MARTINEZ-PINILLA, 2016).

Apesar de todo seu potencial farmacêutico, o uso terapêutico da TB é limitado, uma vez que esta é uma base fraca, com baixa solubilidade aquosa (0.7 g/L) (BAGGOTT et al., 2013; SANPHUI; NANGIA, 2014). Como consequência, altas doses são necessárias para se alcançar os efeitos terapêuticos desejados, o que conduz a reações adversas, como náusea e tontura (TEREKHOVA, 2008; BAGGOTT et al., 2013). Ademais, o processamento deste ativo poderia melhorar suas propriedades de fluxo o que viabilizaria seu uso em escala industrial.

A exploração de recursos tecnológicos para modificar as propriedades insatisfatórias de EC se restringe até a data, a poucos trabalhos que visaram a preparação de sais e co-cristais de TB (SANPHUI; NANGIA, 2014) e sua complexação com ciclodextrinas (TEREKHOVA, 2008; WEI et al., 2003).

1.3.2 Dispersões sólidas

Estima-se que mais de 50% dos IFA comercializados atualmente pertencem à classe II do sistema de classificação biofarmacêutico, ou seja, apresentam alta permeabilidade, mas são pouco solúveis em água (THIRY et al., 2017). Entre as alternativas para a melhora de solubilidade, encontram-se as modificações físicas, como redução do tamanho de partícula, modificação das propriedades cristalinas do fármaco, bem como a sua dispersão ou solução sólida em uma matriz de carreamento (SAVJANI; GAJJAR; SAVJANI, 2012).

Dispersões sólidas são sistemas sólidos nos quais um dos componentes está disperso em uma matriz carreadora, que geralmente é polimérica e amorfa (KOLTER; KARL; GRZYCZKE, 2012). As dispersões sólidas são formadas convertendo uma combinação de fármaco-transportador em estado fluido para o seu estado sólido, atribuindo ao fármaco características tecnológicas superiores, como melhor área superficial, molhabilidade, porosidade, solubilidade e dissolução (CORRIGAN, 1985).

Esse recurso é conhecido desde a década de 1960, quando surgiu a primeira geração de dispersões sólidas (CHIOU; RIEGELMANT, 1971). Desde então, seis diferentes tipos de dispersões sólidas já foram descritos (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 Tipos de dispersões sólidas. (Fonte: KOLTER et al., 2012)

Tipo de dispersões sólidas	Matriz	IFA	Número de fases
Eutética	cristalino	cristalino	2
Precipitado amorfo em matriz cristalina	cristalino	amorfo	2
Solução sólida	cristalino	dispersão molecular	1 ou 2
Suspensão vítrea	amorfo	cristalino	2
Suspensão vítrea	amorfo	amorfo	2
Solução vítrea	amorfo	dispersão molecular	1

Atualmente, as dispersões sólidas estão frequentemente relacionadas à solução vítrea de um IFA em uma matriz polimérica em sistemas amorfos. Nesses sistemas não existe barreira de energia latente a ser superada, o que reduz a limitação termodinâmica da dissolução (VAN DUONG; VAN DEN MOOTER, 2016). Dentre as principais vantagens no uso de dispersões sólidas, estão o baixo custo, possibilidade de incorporar grandes quantidades de ativos e o fácil escalonamento.

Os métodos para a obtenção de dispersões sólidas envolvem em geral o processamento do fármaco em veículos poliméricos por fusão ou evaporação de solventes orgânicos. Diversas

técnicas podem originar esses sistemas tais como diferentes métodos de evaporação de solvente, a termoextrusão e procedimentos de precipitação e de eletro spinning (SAWICKI et al., 2016).

1.3.2.1 Liofilização

A liofilização (do inglês freeze-drying - FD) é um dos métodos de preparação de dispersões sólidas pela evaporação de solventes. Neste processo, uma solução fármaco-polímero é congelada e o solvente é sublimado sob baixa pressão (JANSSENS; VAN DEN MOOTER, 2009) segundo diagrama de fase apresentado (Figura 1.2). Entre as principais vantagens da FD está a estabilidade do sistema, devido à pouca quantidade de água residual. Ademais, uma vez que utiliza baixas temperaturas, essa técnica é preferível para materiais termossensíveis (SIOW; WAN SIA HENG; CHAN, 2016).

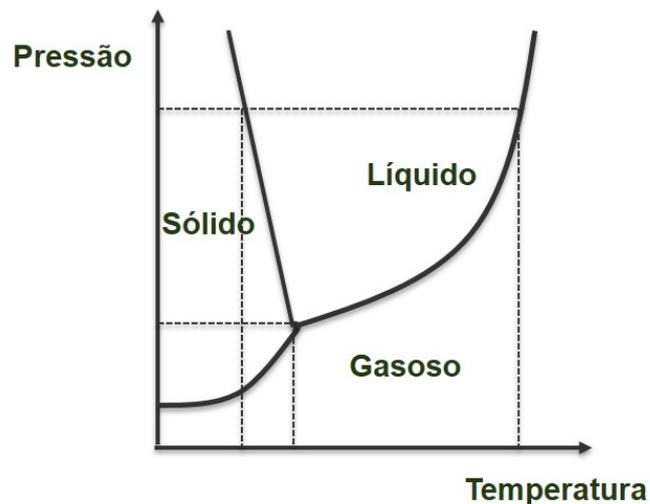


Figura 1.2 Diagrama de fases da água.

O uso da FD em sistemas farmacêuticos está bem estabelecido, uma vez que é uma técnica de secagem de materiais conhecida desde o século XIX. O processo de liofilização começa com o congelamento da amostra, seguido da sublimação do gelo e da eliminação da água por evaporação a vácuo. Nesse processo a temperatura de transição vítrea da amostra deve ser considerada a fim de impedir o colapso do produto (ADAMS, 2007).

Entre as limitações dessa técnica, está na permanência de um residual elevado de solvente orgânico, no caso de ser necessário o seu uso para a obtenção das soluções de partida (XU et al., 2016). Para a indústria farmacêutica, produtos colapsados, ou seja, com perda da estrutura física, também representam uma grande limitação, uma vez que estes são rejeitados pelo consumidor. Para evitá-los, é necessário manter a interface de sublimação abaixo da

temperatura de transição vítrea durante a secagem primária e incluir plastificantes na formulação, os quais reduzem a gravidade do colapso (KHANDAGALE; BHAIRAV; SAUDAGAR, 2016).

1.3.2.2 Termoextrusão

A termoextrusão (do inglês *Hot-melt extrusion* - HME) foi aplicada inicialmente na indústria de plásticos, mas se mostrou viável para a preparação de diferentes tipos de sistemas de liberação de fármacos, despertando, nos últimos anos, crescente atenção da área farmacêutica (CROWLEY et al., 2007).

A HME é uma tecnologia sustentável, versátil e de fácil transposição de escala, recentemente introduzida no campo farmacêutico (em 2015, haviam cerca de 16 produtos elaborados com essa tecnologia no mercado internacional) (MALODE; PARADKAR; DEVARAJAN, 2015; TIWARI; PATIL; REPKA, 2016). O processo envolve o aquecimento do material, a alimentação do pó na termoextrusora, a mistura e o transporte através de molde com a ajuda de roscas rotativas (STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015).

No processamento por HME (Figura 1.3), a mistura do IFA, geralmente cristalino, e dos demais componentes da matriz alimenta a célula de extrusão, que é formada por uma ou duas roscas delimitadas por barras de aquecimento. O aquecimento promove o derretimento do polímero e, idealmente, a fusão do fármaco, promovendo a mistura do material. As roscas, por sua vez, promovem a mistura e o cisalhamento dos componentes a medida que os transportam pela extensão do equipamento até o molde na saída (SAERENS et al., 2014). Os extrusados obtidos podem formar filmes ou fios que podem ser cortados como mini-comprimidos ou pellets, ou ainda serem micronizados para preencher cápsulas ou sofrerem compressão (MADDINENI et al., 2015).

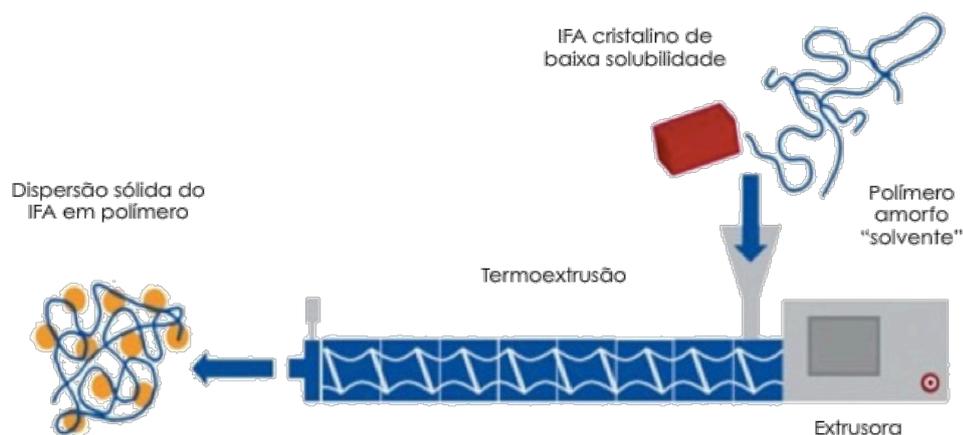


Figura 1.3 Esquema de processamento por termoextrusão. (Fonte: KOLTER; KARL; GRZYCKE, 2012)

Sistemas de liberação obtidos por meio dessa tecnologia têm demonstrado serem capazes de promover liberação sustentada, vetorizada ou acelerada de fármacos (SINGHAL; LOHAR; ARORA, 2011; TIWARI; PATIL; REPKA, 2016). No aparelho, a formulação é processada em condições controladas de temperatura, mistura e pressão (KOLHE; CHAUDHARI; MORE, 2014). A alta temperatura e o cisalhamento, possibilitam que o fármaco seja completamente disperso na matriz, em geral de natureza polimérica (ZHANG et al., 2014). A aplicação de plastificantes na formulação pode ser utilizada a fim de facilitar a mistura dos componentes, dependendo de sua natureza e facilidade/dificuldade de mistura. Quando plastificantes são adicionados aos polímeros, sua flexibilidade é aumentada e há um aumento da separação intermolecular das moléculas poliméricas, podendo promover uma melhora no fluxo de extrusão (KOLHE; CHAUDHARI; MORE, 2014).

Complexos farmacêuticos produzidos por HME têm a capacidade de otimizar a biodisponibilidade de fármacos, tanto pela produção de sistemas de liberação imediata, como de sistemas de liberação prolongada. No caso de fármacos cristalinos muito pouco solúveis em água, o aumento da solubilidade é alcançado pela amorfização do fármaco, através de uma mistura com polímeros solúveis em água que se intercalam em nível molecular com o fármaco e impedem sua organização estrutural. Por outro lado, para fármacos muito solúveis em água, em que a dissolução nos fluidos gastrointestinais é energeticamente favorecida, a modulação na biodisponibilidade pode ocorrer pela utilização de polímeros insolúveis em água, de forma a modificar a taxa de liberação do fármaco (LI; GOGOS; IOANNIDIS, 2015).

O uso de HME no mercado brasileiro ainda é limitado, sendo reduzido a produtos importados que agregam essa tecnologia (TIWARI; PATIL; REPKA, 2016). Todavia, dezenas de publicações científicas tem demonstrado o potencial e a versatilidade da HME para

aplicação farmacêutica e parece ser uma questão de tempo para que ocorra a popularização dessa tecnologia no setor produtivo nacional (CROWLEY et al., 2007). Ademais, a utilização dessa tecnologia no melhoramento das propriedades de insumos naturais ainda constitui um campo pouco explorado (ASHOUR et al., 2016; CHUAH et al., 2014; JIANG et al., 2015).

1.3.2.3 Fluido supercrítico

A tecnologia de impregnação por fluido supercrítico (do inglês – *supercritical fluid* – SF) utiliza temperaturas amenas e alta pressão - estado supercrítico do CO₂, segundo diagrama de fase (Figura 1.4) - para a preparação de dispersões sólidas (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007). Essa técnica consiste no uso de dióxido de carbono no estado supercrítico (scCO₂) como plastificante temporário, promovendo a inserção ou a mistura do fármaco com a matriz polimérica (POTTER et al., 2015).

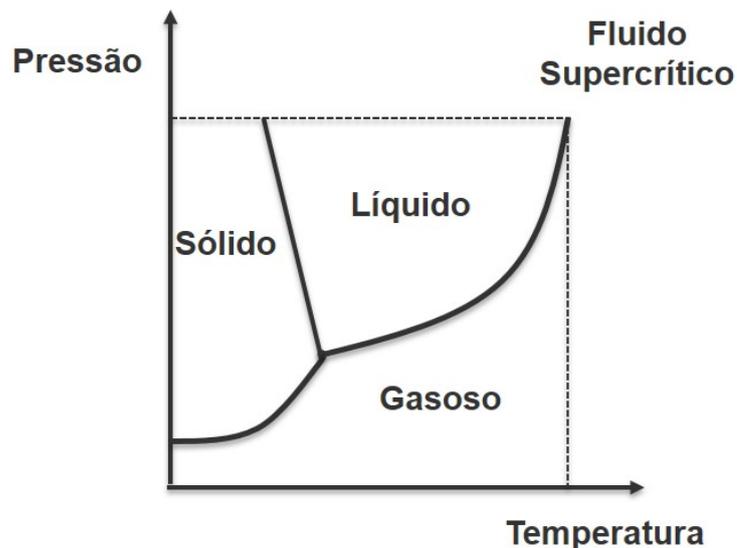


Figura 1.4 Diagrama representativo do estado supercrítico da matéria.

SF é outra opção sustentável para produção de dispersões sólidas em etapa única de produção, na qual o dióxido de carbono é injetado em um frasco contendo o fármaco e os polímeros para misturá-los e atuar como plastificante temporário. O dióxido de carbono sob condições supercríticas (scCO₂) é capaz de inchar o polímero, criando um volume livre maior, produzindo um efeito plastificante sem aquecimento, o que é uma vantagem importante para o processamento de fármacos termossensíveis (OBAIDAT et al., 2017; POTTER et al., 2015).

O método apresenta apenas uma etapa e, na maioria das vezes, não utiliza solventes orgânicos, sendo que, quando esses estão presentes, o scCO₂ funciona como um antissolvente,

promovendo a precipitação dos substratos (fármaco-polímero) com baixo residual de solvente (YIN et al., 2015). A técnica é versátil, além de possuir diversas aplicações, como formação de complexos de ciclodextrinas, controle de polimorfos e purificação de excipientes farmacêuticos (OBAIDAT et al., 2016).

Entre as principais limitações do SF, está a solubilidade do fármaco no scCO₂, uma vez que esse deverá ter grande afinidade pelo polímero e alguma solubilidade no scCO₂ (DE ZORDI et al., 2012; POTTER et al., 2015). Outrossim, o alto custo do equipamento e a dificuldade relacionada a alta pressão podem aumentar os custos de produção, limitando seu uso em larga escala (SEGALE et al., 2012).

1.3.3 Matrizes poliméricas

A matriz polimérica usada na produção de dispersões sólidas pode desempenhar um papel tão relevante quanto a própria técnica de produção, uma vez que as características do carreador e sua interação com o fármaco irão repercutir diretamente na estabilidade e amorfização do sistema (STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015). Os polímeros, substâncias compostas quimicamente por unidades estruturais repetidas em cadeia, podem ser classificados de acordo com sua origem como naturais, sintéticos ou semissintéticos (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016). Cada polímero pode ter um ou mais mecanismos para liberação do fármaco, tais como difusão, intumescimento, degaste da matriz, lixiviação, entre outros (GAIKWAD; BHATIA, 2013).

A matriz polimérica representa, em geral, grande parte da formulação, e por isso suas propriedades como hidrofiliicidade, estabilidade física, dissolução, capacidade de fluxo e de compactação, e toxicidade, devem ser levadas em consideração na escolha da matriz (LI et al., 2016). Ademais, polímeros a serem usados para processamento por HME devem apresentar comportamento termoplástico, baixa higroscopicidade, além de serem estáveis à elevadas temperaturas (REPKA et al., 2007). Para polímeros usados em FD e SF, a temperatura de transição vítrea, a solubilidade no solvente utilizado e a solubilidade no scCO₂ devem ser levados em consideração no processo (DEPAZ; PANSARE; PATEL, 2016).

Na obtenção de dispersões sólidas formadas por matrizes altamente solúveis em água, pode-se destacar três polímeros sintéticos hidrofílicos com diferentes propriedades: Eudragit E PO ® (EuE), Plasdone™ S 630 (PVP), Soluplus ® (Sol).

1.3.3.1 Eudragit ® E PO (EuE)

O EuE é um polímero catiônico com base em metacrilato de dimetilaminoetilo e outros ésteres de ácido metacrílico neutro (Figura 1.5), sendo conhecido por sua alta estabilidade química e compatibilidade com diversos materiais (SÁ-BARRETO, 2009). Possui um grupo de dimetilaminoetila ligado a uma cadeia ionizável, que faz com que o polímero seja solúvel em meio ácido. Assim, o EuE é geralmente usado para formulações de liberação imediata (PARIKH et al., 2014).

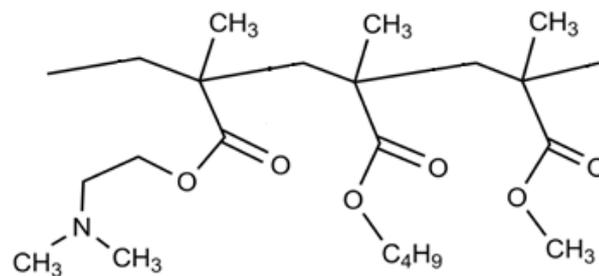


Figura 1.5 Estrutura química do EuE (Fonte: KOJIMA et al., 2012).

O EuE é sintetizado por polimerização de radicais livres, de modo que vários derivados de acrilato e metacrilato são incorporados ao polímero por meio de reações de crescimento em cadeia (THAKRAL; THAKRAL; MAJUMDAR, 2013). O polímero é usado como formador de filme ou matriz, possui viscosidade aparente de 3–6 mPa, peso molecular de 47000 Da e é um pó branco de fluxo livre com no mínimo 95% de polímero seco. Sua temperatura de transição vítrea é de aproximadamente 50°C e sua temperatura de degradação de 250°C (PARIKH et al., 2014; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Esse polímero é amplamente utilizado para a produção de dispersões sólidas e também tem ação no mascaramento de sabor, proteção de materiais higroscópicos, além de pode ser aplicado para produção de sistemas de liberação modificada (LI et al., 2015; MOUSTAFINE et al., 2017).

1.3.3.2 *Plasdone S-630 (PVP)*

O PVP, também chamado copovidona (Figura 1.6), é um copolímero sintético de polivinilpirolidona-co-vinil-acetato de alto peso molecular que apresenta alta solubilidade em água e que pode apresentar diferentes proporções de vinilpirolidona (VP) / vinilacetato (VA),

sendo frequentemente comercializado na proporção 60/40. Essa proporção confere melhores características de solubilidade, termoplaticidade e higroscopicidade para uso farmacêutico (PATTERSON et al., 2008; RASK et al., 2016).

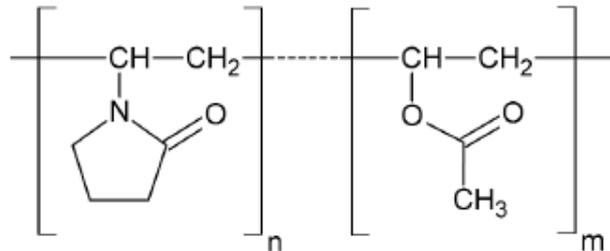


Figura 1.6 Estrutura química do PVP (Fonte: LEHMKEMPER et al., 2017.)

A copovidona é usada como aglutinante, formador de filme e como matriz para liberação imediata e controlada. Ademais, pode ser usada como aglutinante para compressão direta e granulação úmida (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Em HME, esse polímero é frequentemente usado por apresentar transição vítrea de aproximadamente 110° C, sendo ideal para aplicação no processo de termoextrusão de fármacos uma vez que temperaturas de transição vítreas muito altas conduzem à dificuldade na extrusabilidade do material, enquanto temperaturas de transição vítrea reduzidas produzem sistemas com problemas de estabilidade, (MADDINENI et al., 2015) .

1.3.3.3 Soluplus® (Sol)

O Sol é um polímero composto de 13% de polietilenoglicol, responsável por sua hidrofiliabilidade, 57% de polivinilprolactona e 30% de polivinilacetato, que formam a cadeia lateral lipofílica (Figura 1.7) (ALAM et al., 2012). Esse material foi concebido recentemente pela BASF, especificamente como matriz para dispersões sólidas, em especial para aplicação em HME, possuindo características anfifílicas que garantem a solubilização de fármacos com diferentes características (HARDUNG; DJURIC; ALI, 2010).

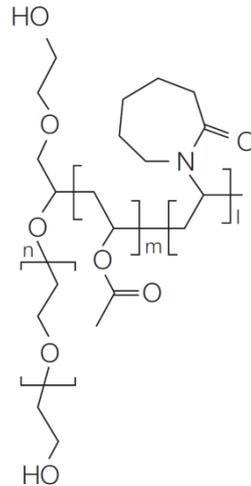


Figura 1.7 Estrutura química do Sol (Fonte: KOLTER; KARL; GRYCZKE, 2012.)

Em função de sua propriedade anfífila, o Sol atua como matriz e agente solubilizante nos sistemas, através da formação de micelas no meio aquoso (NAGY et al., 2012). Possui baixa higroscopicidade e temperatura de transição vítrea de 70° C, além de não ser tóxico e ter grande capacidade de melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis (HARDUNG; DJURIC; ALI, 2010).

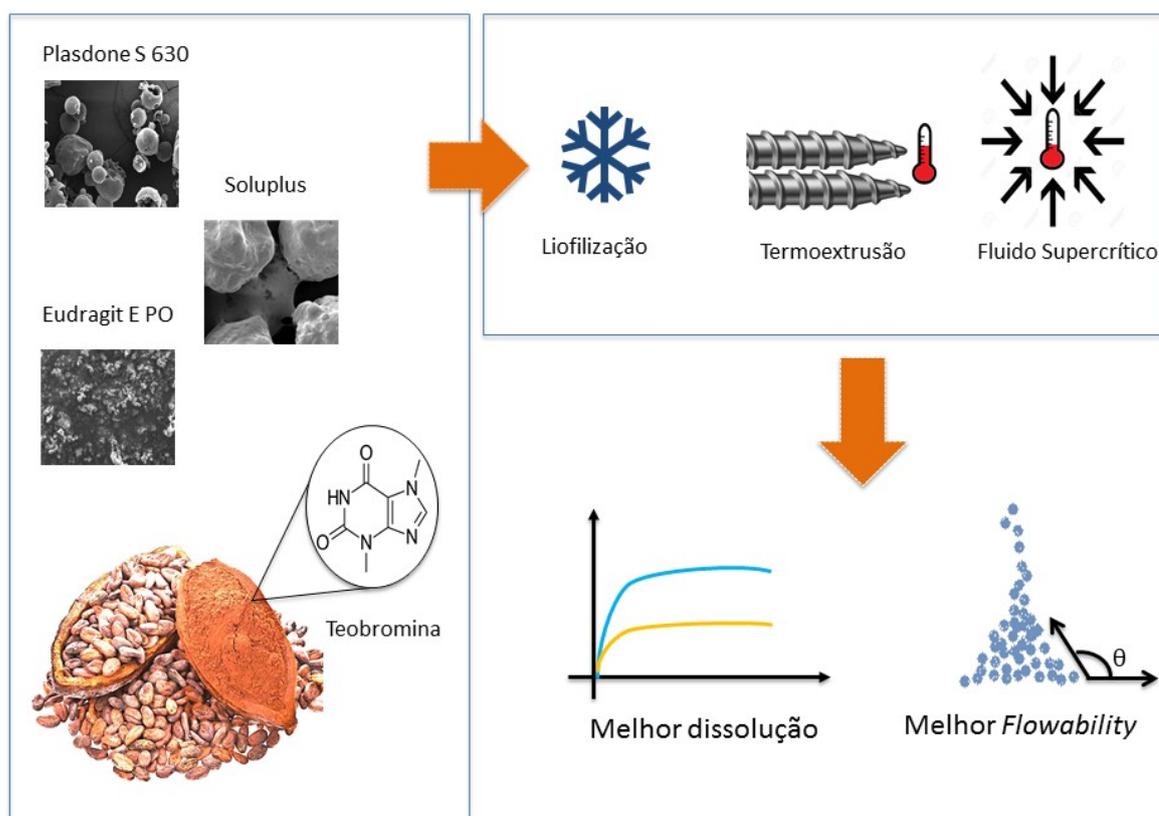
Estudos demonstram que o Sol é capaz também de estabilizar dispersões sólidas (DJURIS et al., 2014; KALIVODA; FISCHBACH; KLEINEBUDDE, 2012; ZHANG et al., 2014), outrossim, por ser um polímero não iônico, a sua dissolução não está relacionada ao pH, sendo seu uso possível mesmo para bases fracas ou para terapias direcionadas a pacientes hipoclorídricos (KOJO et al., 2017). O Sol vem sendo utilizado em diferentes tipos de dispersões sólidas, para administração por diferentes vias, obtendo um bom desempenho com diversos fármacos e técnicas, apresentando, assim, versatilidade e eficiência (OBAIDAT; ALNAIEF; JAEGER, 2017; POZZOLI et al., 2017; SHAMMA; BASHA, 2013; YE et al., 2015).

Estes materiais apresentados forneceram excelentes resultados para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água. Todos são hidrofílicos, mas apresentam diferentes mecanismos de hidrossolubilização. O EuE é um copolímero solúvel em ácido, derivado de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, cujas propriedades físico-químicas incluem a termoplasticidade e capacidade de formação de filme. O Sol é um copolímero com propriedades anfílicas, especialmente projetado para o processamento de HME; enquanto o PVP é um copolímero de N-vinilpirrolidona comumente usado em formulações sólidas e dispersões sólidas (SHAMMA; ELKASABGY, 2016; STANKOVIĆ; FRIJLINK; HINRICHS, 2015).

CAPÍTULO 2- MELHORIA DAS PROPRIEDADES FARMACÊUTICAS DA TEOBROMINA PELO USO DE DISPERSÕES SÓLIDAS PREPARADAS COM TECNOLOGIAS RECENTES

Tradução de artigo publicado na revista Chemical Engineering Research and Design – in Press – doi 10.1016/j.cherd.2017.10.019

2.1 RESUMO GRÁFICO



2.2 RESUMO

O objetivo deste estudo foi melhorar as propriedades farmacêuticas da Teobromina (TB), em especial seu fluxo e velocidade de dissolução, através da preparação de dispersões sólidas por três tecnologias (termoextrusão - HME, liofilização - FD, e impregnação por fluido supercrítico - SF), bem como testar três diferentes matrizes hidrofílicas poliméricas (Eudragit[®] E, Plasdone[™] S e Soluplus[®]). As amostras foram caracterizadas quanto às suas propriedades físico-químicas, fluxo e perfil de dissolução. A avaliação de difração de raio-X revelou que todas as dispersões sólidas produzidas mantiveram a fase cristalina original do fármaco; no entanto, os ensaios térmicos e de espectroscopia evidenciaram interações

fármaco-polímero, especialmente nas amostras produzidas usando HME. O fármaco teve sua composição preservada após o processamento e nenhum sinal de decomposição ou instabilidade foi verificado. O desempenho farmacêutico das dispersões sólidas foi marcadamente influenciado pelo método de processamento. Os sistemas obtidos usando HME se destacaram por apresentar melhor fluidez (ângulo de espátula $<40^\circ$ e compressibilidade $<11\%$) e dissolução mais rápida (aproximadamente 75% da eficiência de dissolução a 30 min contra 55% da TB). Por outro lado, FD e SF também melhoraram o perfil de dissolução da TB, mas esse aprimoramento foi dependente do polímero utilizado. Eudragit E provou ser o material mais versátil com desempenho de dissolução equivalente usando os três métodos (eficiência de dissolução $>70\%$). Em suma, o aumento das propriedades funcionais da TB apresenta boas perspectivas de melhoria de sua biodisponibilidade com perspectivas de ampliar a inserção deste fármaco no mercado farmacêutico.

Palavras-chave: Liofilização; Termoextrusão; Fluido supercrítico; Teobromina

2.3 INTRODUÇÃO

Essa primeira fase do estudo teve como objetivo produzir, pela primeira vez, dispersões sólidas com TB, comparando o método tradicional de FD com metodologias de processamento recentes como HME e SF. Além disso, foram avaliadas três matrizes poliméricas hidrofílicas distintas (Sol, PVP e EuE), na tentativa de melhorar a capacidade de fluxo da TB e suas propriedades de dissolução.

2.4 MATERIAL E MÉTODOS

2.4.1 Material

TB (lotes BCBQ1887V e BCBM9560V, >98,5%) foi adquirida da Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha). O polímero PlasdoneTM S-630 [lote 0001810863, poli (1-vinilpirrolidona-co-vinil-acetato, PVP] foi doado pela Ashland Specialty Ingredients (Covington, LA, EUA); Soluplus[®] (lote 844143368EO, polivinilcaprolactama-polivinilacetato-polietilenoglicol, Sol) foi doado pela BASF (Ludwigshafen, Alemanha); e Eudragit[®] E PO [lote G130531504, metacrilato de butilo: metacrilato de dimetilamino etilo: metacrilato de metilo (1: 2: 1), EuE] foi doado pela Evonik Corporation (Essen, Alemanha). Todos os outros produtos químicos e solventes foram de grau analítico.

2.4.2 Preparação das dispersões sólidas

2.4.2.1. Preparação por HME

Misturas físicas (MF) foram preparadas combinando a TB com um dos polímeros selecionados (PVP, Sol ou EuE) em gral e pistilo na proporção fármaco-polímero de 3:7 (m/m), com base em testes anteriores. As MF foram usadas para alimentar manualmente uma extrusora de parafuso duplo cônico rotativo (HAAKE MiniCTW, ThermoScientific, Holanda). As condições de extrusão foram estabelecidas com base nas características dos materiais e ajustadas para permitir uma extrusão apropriada do material com fluxo contínuo. Temperaturas acima da transição vítrea do polímero e o mais próximo possível da fusão de TB (350 °C) foram selecionadas para processar as amostras, evitando, contudo, causar a decomposição do fármaco. A mistura de TB-Sol foi submetida a uma temperatura de processamento de 195°C e uma velocidade de rotação de 30 rpm. TB-PVP e TB-EuE, por sua vez, foram processados nas temperaturas de 170°C e 150°C, respectivamente, e submetidos a

uma velocidade de rotação de 100 rpm. Após a extrusão, as formulações foram micronizadas em um moinho de facas para atingir tamanho de partícula entre 125 e 180 μm .

2.4.2.2 *Processamento por SF*

MF de cada combinação fármaco-polímero (3:7 m/m) foram processadas em uma unidade de fluido supercrítico (Super Particle SAS Model 200, EUA), equipada com uma bomba de alta pressão (THAR P-350) para alimentação do dióxido de carbono, uma câmara de expansão e uma válvula de regulação da contrapressão. Um banho termostático (Tecnal, ModelTE-184, Brasil) foi usado para liquefazer o dióxido de carbono antes de ser enviado para a bomba, acoplado a um medidor de vazão para monitorar seu fluxo. As amostras foram submetidas a uma pressão de 250 bar e 50 °C durante 360 min. Após o processamento, o dióxido de carbono foi drenado lentamente e o produto foi coletado (FEIHRMANN et al., 2016).

2.4.2.3 *Processamento por FD*

TB foi adicionada a uma solução aquosa de cada polímero em concentrações adequadas para manter a mesma proporção de fármaco-polímero (3:7 m/m) em todas as preparações. As dispersões obtidas foram mantidas em banho de ultrassom (Quimis, Brasil) durante 10 min. As amostras foram congeladas e posteriormente liofilizadas sob vácuo (taxa de aumento ≤ 60 mT / h) durante 24 h usando um liofilizador AdVantage Plus XL-70 (SP Scientific, EUA). A temperatura do condensador foi mantida a -70 °C.

2.4.3 **Quantificação do fármaco**

O doseamento de TB nos extrusados e nos estudos de dissolução foi realizado em espectrofotômetro PerkinElmer Lambda XLS (Waltham, MA, EUA) a 274 nm. A solução estoque de 1 mg/mL foi preparada utilizando metanol:hidróxido de sódio 5 mol/L (0,5% v/v). Todas as soluções de trabalho foram preparadas usando o meio de dissolução. O método foi validado segundo os parâmetros da *International Conference on Harmonisation* (FDA, 2005). A seletividade frente aos polímeros foi analisada sem interferências estatísticas na determinação da TB. A linearidade mostrou um coeficiente de correlação (r) de 0,998, com a inclinação diferente de zero e os resíduos foram distribuídos aleatoriamente sem tendência.

2.4.4 Análise morfológica

A morfologia de cada componente utilizado no estudo, bem como das formulações antes e depois de processadas, foram avaliadas por microscopia óptica usando um estereoscópio (Laborana / SZ - SZT, China) acoplado a uma câmera de vídeo. A mesmas amostras foram também avaliados por microscopia eletrônica de varredura (SEM - Jeol, JSM-7001F, Japão).

2.4.5 Análise termogravimétrica (TGA)

Avaliações de TGA foram realizados usando um DTG-60H (Shimadzu, Japão) empregando cápsulas de platina em atmosfera de nitrogênio (fluxo de 50 mL/min) a velocidade de aquecimento de 10°C/min no intervalo de 30 a 400 °C.

2.4.6 Difração de raio X do pó (XRPD)

Os espectros de XRPD de cada componente utilizado no estudo, bem como das formulações antes e depois de processadas foram analisadas em D8 FOCUS XRPD (Bruker, EUA). A velocidade de varredura foi de 2 °/min. Os padrões de difração foram obtidos em ângulos entre 5 e 60 ° ($\theta - 2\theta$).

2.4.7 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier usando reflectância total atenuada (ATR-FTIR)

As análises de ATR-FTIR de cada componente utilizado no estudo, bem como das formulações antes e depois de processadas foram realizadas em espectrômetro Varian 640 FTIR (Agilent Technologies, EUA). Os espectros foram registrados entre 4.000 e 600 cm^{-1} com uma resolução óptica de 4 cm^{-1} . O coeficiente de correlação entre misturas físicas e sistemas de dispersão sólida foi calculado utilizando o *software* Essential FTIR (Operant LLC, EUA).

2.4.8 Análise de fluxo

Todas as medidas de fluxo foram realizadas no analisador de sólidos PT-N (Hosokawa Micron Powder Systems Co., EUA). O ângulo de espátula foi medido pela inclinação de uma pilha de pó formado em uma plataforma na forma de espátula em que as amostras foram depositadas através de sua tamisação com aparato vibratório (amplitude 1 mm por 60 s). Cada amostra foi submetida a um impacto controlado e o ângulo formado pelo material foi medido

antes e após o impacto. O ângulo de espátula foi considerado como a média das duas medidas. Os resultados são apresentados como a média de seis replicados.

Foram obtidas ainda a densidade aparente, compactada e a compressibilidade para cada sistema e sua MF correspondente. Para as análises de densidade aparente (A), o pó foi tamisado por aparato vibratório até enchimento do cilindro de medição. A vibração foi ajustada para 1 mm por 30 s. Para obter a densidade aparente compactada (P), o cilindro de medição sofreu impactos controlados por 180 ciclos a partir da mesma altura. A compressibilidade (C) foi determinada pela Eq 1 (ASTM, 2014).

$$C = \frac{100(P - A)}{P} \quad \text{Equação(1)}$$

onde C é a compressibilidade, P é a média da densidade compactada e A é a média da densidade aparente. Os resultados são apresentados como a média de três replicados.

2.4.9 Estudos de dissolução

Os perfis de dissolução da TB e das amostras processadas foram determinados em dissolutor Ethik modelo 299 (Nova Ética, Brasil) que possui volume total de cuba de 900 mL, usando 500 mL de HCl 0,1 mol/L como meio, segundo recomendações do FDA para formas farmacêuticas orais sólidas de liberação imediata (FDA, 1997). A temperatura foi mantida a 37 °C e a velocidade da pá foi ajustada para 75 rpm. Amostras contendo o equivalente a 500 mg (aproximadamente 1,6 g dos sistemas) do fármaco foram adicionadas diretamente à cuba de dissolução. As alíquotas do meio de dissolução foram retiradas em intervalos de tempo pré-determinados (5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 min), filtradas e diluídas apropriadamente para a quantificação do fármaco como descrito anteriormente (seção 2.4.3). Os testes foram realizados em triplicata e os perfis de dissolução foram avaliados utilizando a eficiência de dissolução correspondente a 30 min (ED30) (KHAN, 1975). Os resultados foram analisados por ANOVA unidirecional seguido de pós-teste de Tukey (IBM SPSS Statistics 22). O nível de significância (p) foi fixado em 0,05 e a normalidade dos dados foi previamente testada sendo ajustados a um perfil paramétrico.

2.5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.5.1 Caracterização físico-química

O aspecto morfológico das dispersões sólidas foi avaliado a partir de fotomicrografias capturadas por microscopia óptica e SEM (Figuras 2.1 e 2.2). As dispersões sólidas se

diferenciaram de forma evidente das MF, uma vez que os componentes individuais das misturas puderam ser facilmente identificados nas MF (TB com aspecto cristalino e os polímeros na sua forma amorfa), enquanto as dispersões sólidas apresentaram um aspecto homogêneo. As dispersões sólidas obtidas por HME mostraram uma aparência mais arredondada e regular. Os filamentos obtidos a partir de HME exibiram um aspecto esbranquiçado com leves protuberâncias, sendo a amostra HME-Sol menos uniforme que as demais.

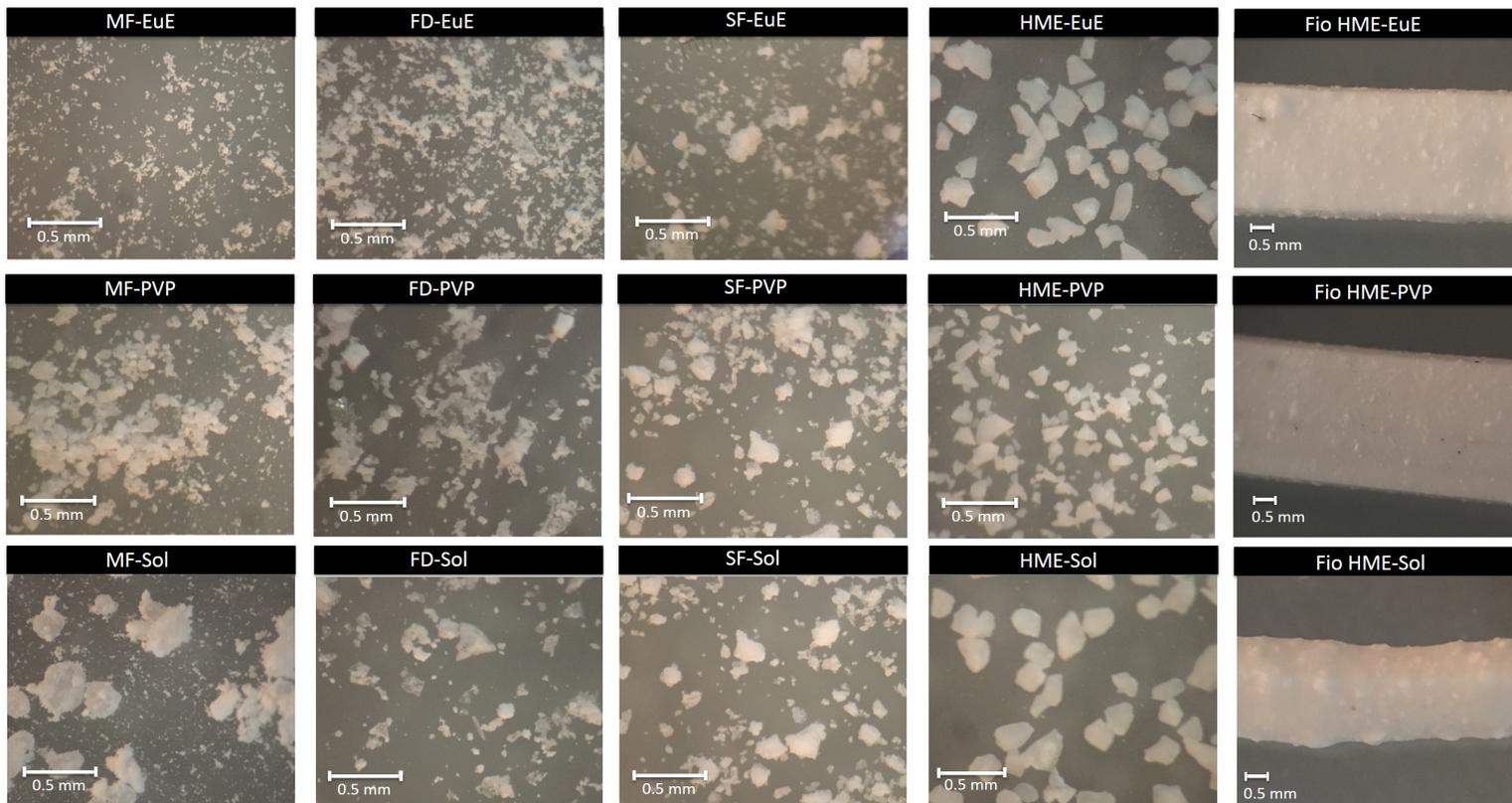


Figura 2.1 Microscopia ótica das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE, PVP e Sol.

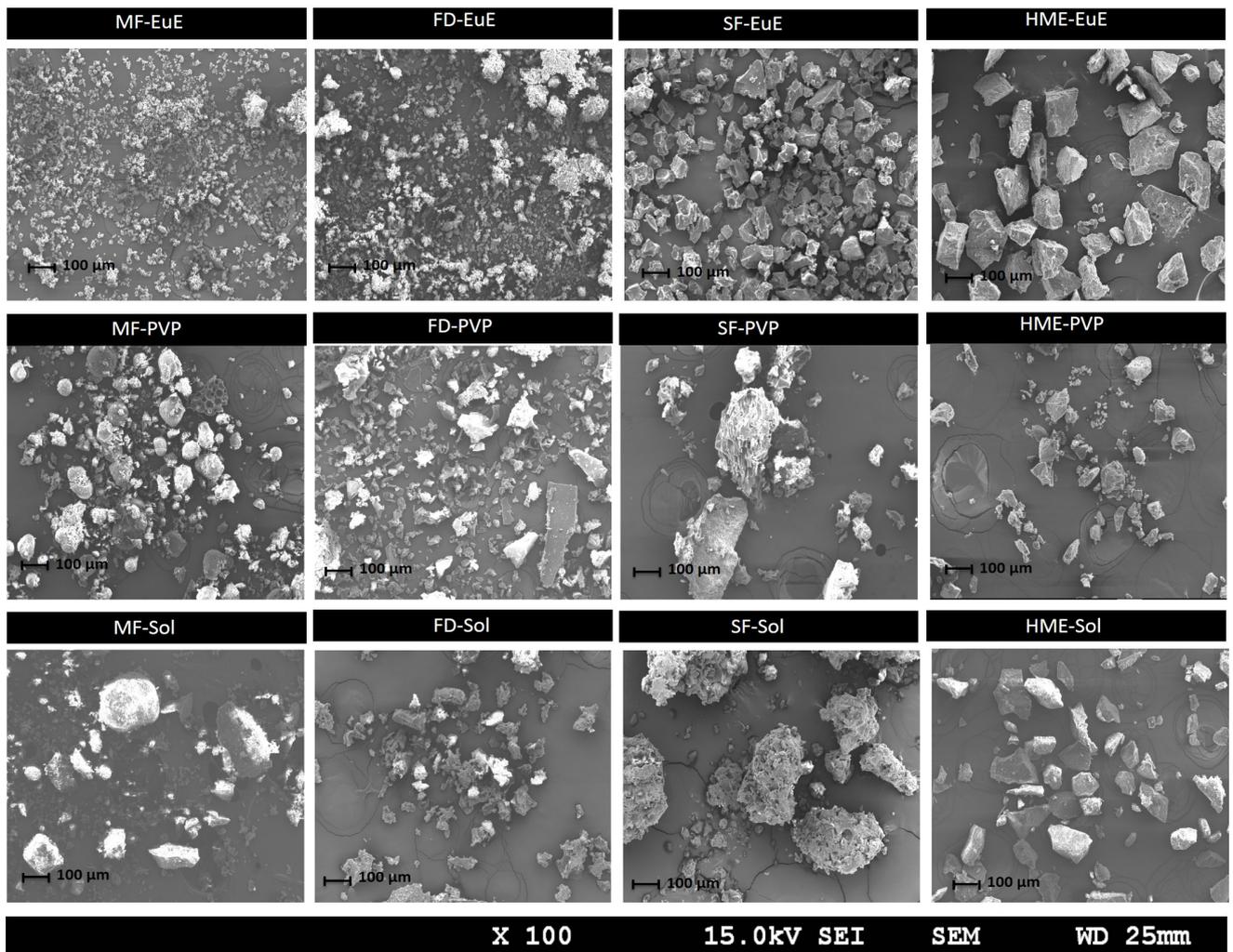


Figura 2.2 Microscopia eletrônica de varredura das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE, PVP e Sol (x100).

De acordo com as análises TGA (Figura 2.3), a TB sofreu decomposição em única fase entre 230 e 332°C, envolvendo a perda completa da massa da amostra. A decomposição dos polímeros selecionados, por sua vez, ocorreu em duas etapas a partir de 263°C, 260°C ou 218°C para Sol, PVP e EuE, respectivamente (Figura 2.3 D). As MF e as amostras processadas apresentaram um perfil de degradação equivalente a soma dos perfis do fármaco e do polímero e as porcentagens de perda de massa foram consistentes com a composição de cada sistema. Esse resultado está de acordo com o doseamento dos sistemas e demonstra que os diferentes métodos de processamento não degradaram a TB e preservaram sua estabilidade térmica.

Nas amostras contendo PVP, a decomposição da TB e as duas etapas de degradação desse polímero podem ser identificadas separadamente (Figura 2.3 B), enquanto nas amostras contendo EuE (Figura 2.3 A) e Sol (Figura 2.3 C), a decomposição do fármaco apresentou-se

somada com a primeira fase de decomposição do polímero . Nas amostras obtidas por HME, nota-se uma baixa definição entre os eventos de perda de peso, o que sugere um maior grau de interação fármaco-polímero alcançado com o uso desse processo.

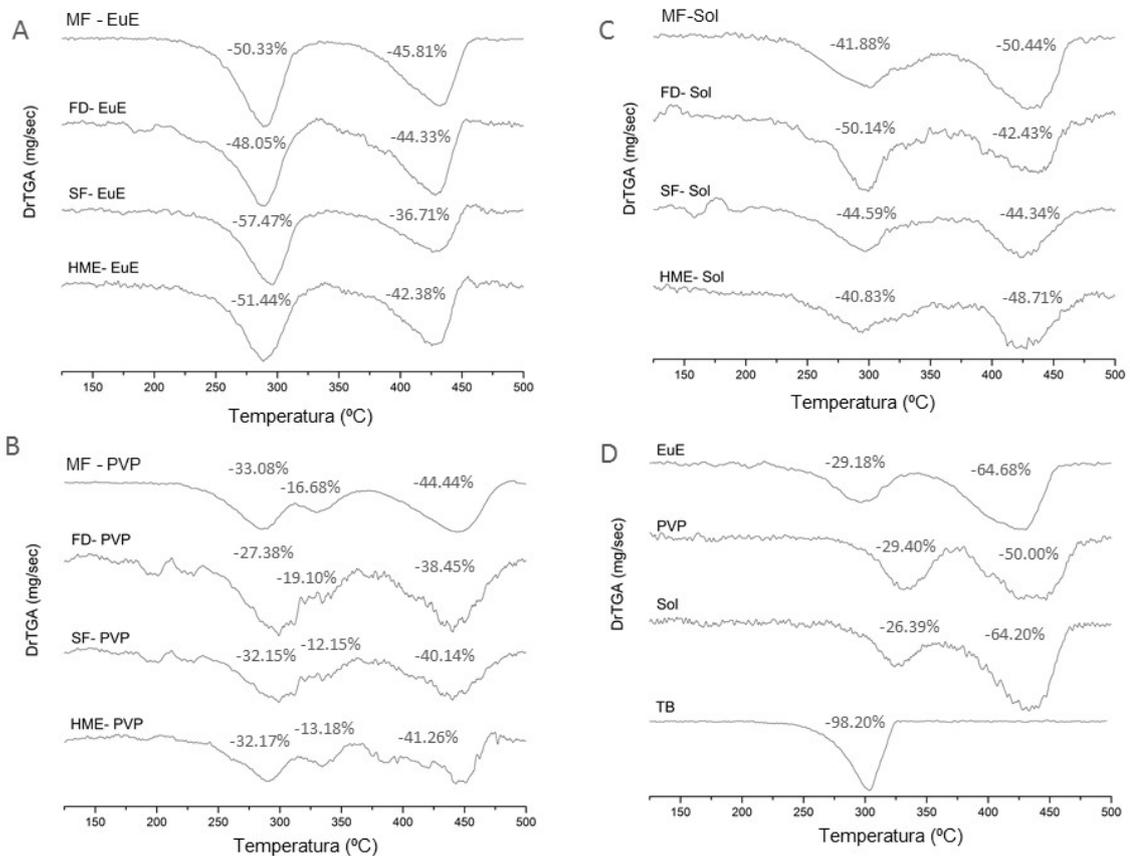


Figura 2.3 Primeira derivada de TGA das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE (A) , PVP (B) e Sol (C). O perfil térmico da TB e dos polímeros seleccionados isoladamente também está representado (D). Cada evento de perda de peso está indicado nas figuras como porcentagem (%).

Os resultados dos raios-X são descritos na Figura 2.4. O perfil amorfo predominante dos polímeros e a fase cristalina bem definida da TB são combinados nos difractogramas das MF. Os perfis difractométricos das dispersões sólidas preparadas usando diferentes métodos não exibiram nenhuma mudança evidente em relação às MF correspondentes. A ausência de novos picos indica a manutenção da fase cristalina original da TB, mesmo após o processamento das amostras que envolveu intervenções físicas abruptas. Ainda que essas amostras apresentem algum grau de amorfização do fármaco, é certo que uma fração significativa de fármaco cristalino permanece em todas elas, uma vez que os principais picos da fase cristalina do fármaco original em 13,3 e 26,9 $^{\circ}2\theta$ podem ainda ser identificados.

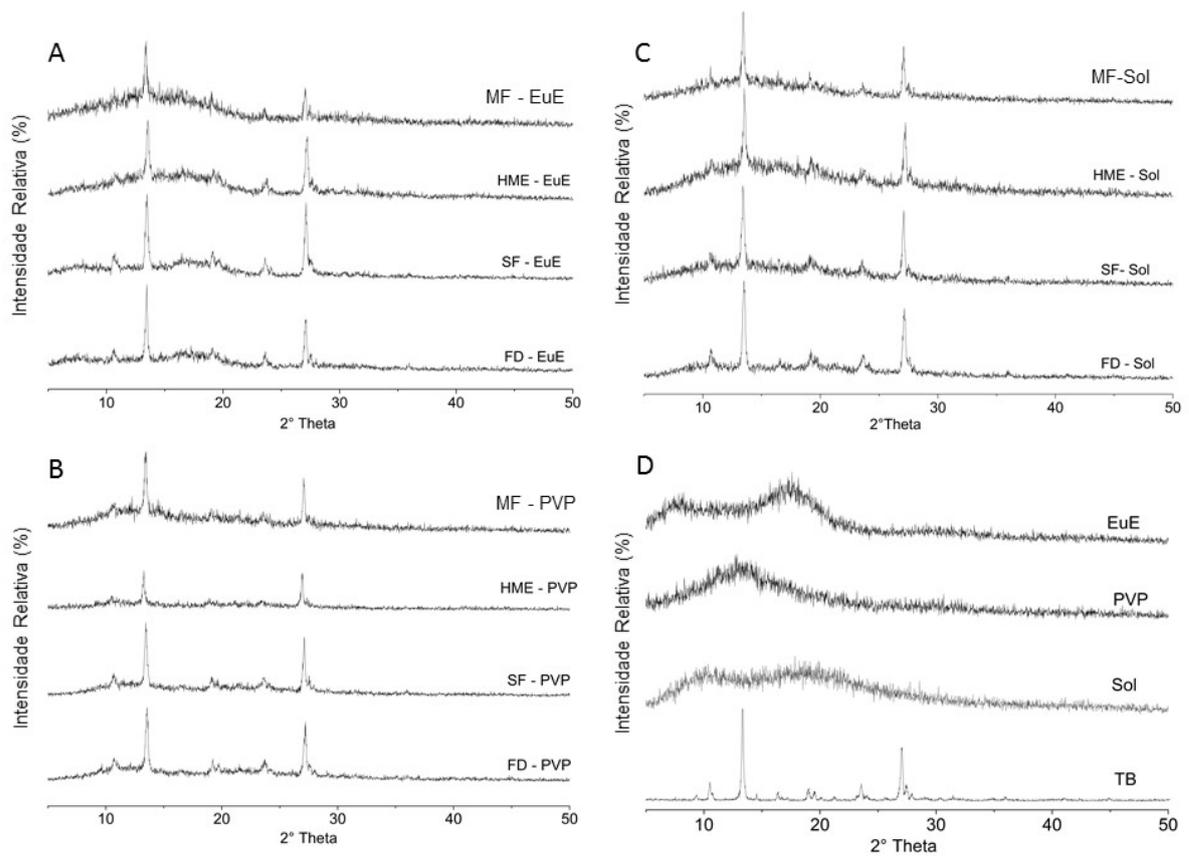


Figura 2.4 Difratoogramas XRPD das MF e dos sistemas FD, SF e HME preparados com TB e os polímeros EuE (A), PVP (B) e Sol (C). Os difratoogramas da TB e polímeros selecionados isoladamente também estão representados (D).

Não existe nenhum relato na literatura de polimorfos da TB, sendo sua estrutura um cristal anidro formada por dímeros unidos por ligações de hidrogênio $N-H \cdots O$ e $C-H \cdots N$ e dímeros de carboxamidas, o que explica a sua estabilidade (SANPHUI; NANGIA, 2014). A manutenção do estado cristalino de TB nas dispersões sólidas desenvolvidas sugere uma elevada estabilidade física do sistema, com base no elevado grau de estabilidade do cristal de TB o que dificulta sua incorporação em matrizes poliméricas.

Os espectros FTIR das MF foram comparados às dispersões sólidas com objetivo de (i) avaliar possíveis degradações químicas nos sistemas devido aos tratamentos a que foram submetidos e (ii) investigar a possível ocorrência de interações fármaco/polímero (Figura 2.5).

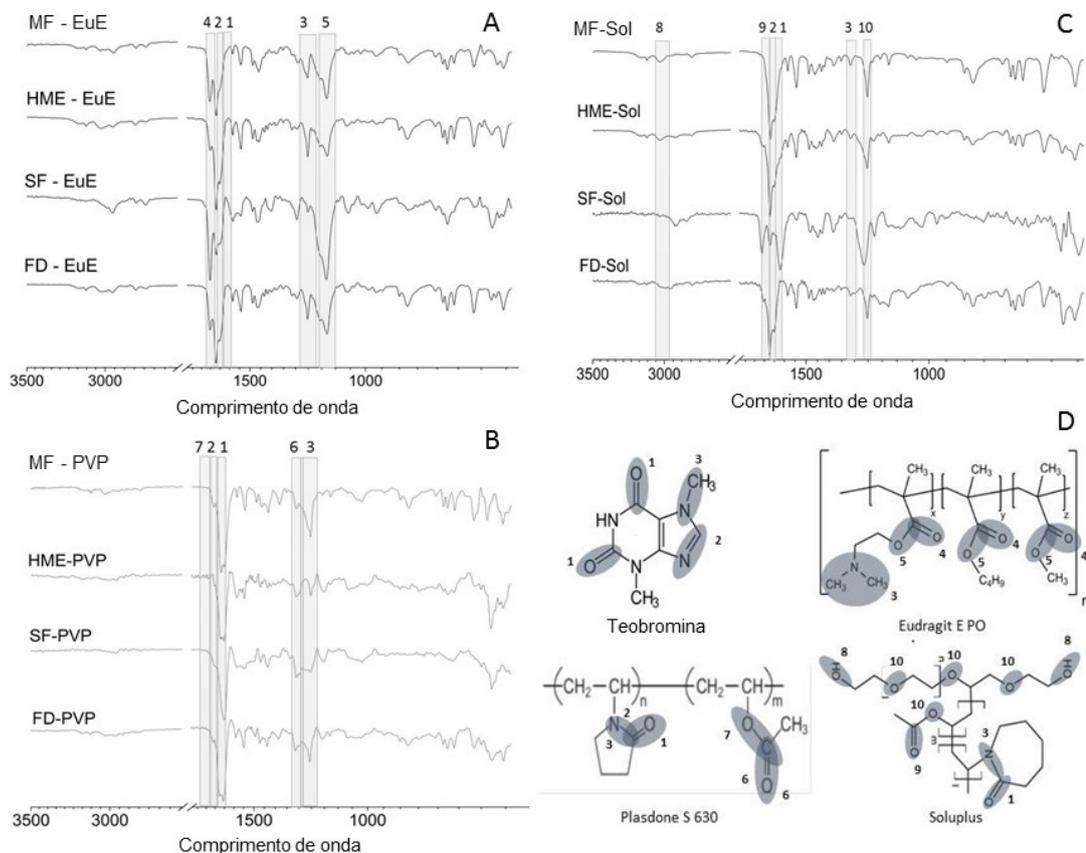


Figura 2.5 Espectros FTIR de MF e sistemas de dispersão sólida produzidos por HME, SF e FD e contendo TB e os polímeros EuE (A), PVP (B) e Sol (C). A estrutura química de cada composto é mostrada e seus grupos funcionais são sombreados e numerados de acordo.

TB apresentou uma banda de estiramento C=N a 1687 cm^{-1} e uma banda relacionada com o grupo C-N a 1224 cm^{-1} . A banda de infravermelho a 1666 cm^{-1} é atribuída às duas vibrações do grupo carbonila na posição meta. Estiramentos característicos foram detectados em todos os sistemas contendo EuE, o que resultou em uma sobreposição da banda C-N da TB pelo polímero. Espectros das dispersões sólidas de PVP não apresentaram interações destrutivas, mas observou-se deslocamentos no estiramento de C-O do grupo éster do polímero, e no estiramento C-N tanto do polímero quanto do TB. O pico a 3031 cm^{-1} do grupo álcool de Sol desapareceu no espectro SF-Sol, e o alongamento C=N da TB foi deslocado nessa mesma amostra.

Embora tenham sido detectadas alterações em bandas correspondentes a grupos funcionais dos componentes em todas as dispersões sólidas, os coeficientes de correlação entre MF e amostras processadas apresentaram valores na faixa de 0,95 a 0,80, demonstrando um alto grau de similaridade e indicando a não ocorrência de reações destrutivas nas amostras, corroborando com os demais resultados (MECOZZI; PIETROLETTI; MONAKHOVA,

2016). No entanto, as evidências espectroscópicas mostraram indícios claros de interações moleculares entre fármacos e polímeros nas dispersões sólidas, as quais podem afetar suas propriedades funcionais.

2.4.2 Avaliação de fluxo

As propriedades de fluxo dos materiais farmacêuticos são de importância industrial a medida que determinam a adequação desses materiais para serem submetidos a diversas operações de produção, como mistura, enchimento, encapsulamento e embalagem (ALVES et al., 2011). De acordo com as medidas de fluxo, a TB, como esperado, mostrou características coesivas que a tornam inadequada para a fabricação industrial (Tabela 2.1). Sua simples mistura física com os polímeros, mesmo no caso das amostras contendo Sol, que é um grânulo de fluxo livre, não apresentou resultados de fluxo satisfatórios.

Tabela 2.1 Medidas de fluxo de MF e dos sistemas HME, SF e FD contendo TB e os polímeros EuE, PVP e Sol.

Amostras	Ângulo de espátula (°)	Compressibilidade (%)
<i>TB</i>	65.5 ± 2.8	29.5 ± 6.0
<i>MF - Sol</i>	65.9 ± 2.0	17.2 ± 0.7
<i>MF - EuE</i>	58.0 ± 1.6	33.0 ± 5.9
<i>MF - PVP</i>	50.0 ± 1.2	24.1 ± 0.8
<i>HME - Sol</i>	33.7 ± 1.7	4.8 ± 0.0
<i>HME - EuE</i>	27.9 ± 1.4	11.3 ± 5.1
<i>HME - PVP</i>	38.7 ± 1.5	6.6 ± 0.3
<i>FD - Sol</i>	54.7 ± 1.3	15.6 ± 9.5
<i>FD - EuE</i>	53.3 ± 2.6	11.2 ± 1.9
<i>FD - PVP</i>	44.3 ± 1.7	21.4 ± 6.3
<i>SF - Sol</i>	52.1 ± 2.6	16.6 ± 0.0
<i>SF - EuE</i>	30.5 ± 1.8	20.7 ± 2.0
<i>SF - PVP</i>	44.3 ± 2.0	19.5 ± 5.6

Todas as dispersões sólidas exibiram índices de compressibilidade abaixo de 25% (Tabela 2.1), valores considerados adequados (TIONG; ELKORDY, 2009). Em geral, o processamento de amostras melhora as propriedades de fluxo dos materiais, e isso é claramente dependente do método de produção utilizado. As amostras produzidas por FD ou SF, em geral, mostraram resultados de fluxo ruim, com exceção de SF-EuE que apresentaram resultados de compressibilidade e ângulo de espátula em parâmetros aceitáveis para produção industrial (20,7% e 30,5°, respectivamente). Essa amostra particularmente mostrou formato

arredondado e uniforme (Figuras 2.1 e 2.2), o que explica suas propriedades de fluxo satisfatórias.

Por outro lado, as amostras produzidas por HME mostraram partículas com reologia regular a elevada, independentemente do polímero usado como matriz. A densificação da amostra no processo de HME tende a favorecer seu fluxo (LANG; MCGINITY; WILLIAMS, 2014). As destacadas propriedades de fluxo das amostras obtidas por HME mostraram compressibilidade inferior a 11% e ângulo de espátula em torno de 30°, o que as habilita para uso direto em processos industriais, como no preenchimento de cápsulas de gelatina ou na elaboração de comprimidos (CROWLEY et al., 2007).

2.5.3 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução da TB e das formulações foram obtidos utilizando uma dose de 500 mg de TB, que é a dose diária oral descrita em estudos anteriores para produzir alguns de seus efeitos terapêuticos (BAGGOTT et al., 2013; MUMFORD et al., 1994; WAN et al., 2001). Outros estudos descreveram doses ainda maiores, mas estas estão relacionadas com efeitos adversos como sudorese, tremores e dor de cabeça severa (BAGGOTT et al., 2013; NEUFINGERL et al., 2013; TOXNET, 2016).

Os perfis de dissolução da TB e das amostras produzidas com Sol são mostrados na Figura 2.6. A TB não tratada apresentou um perfil de dissolução no qual apenas 60% da dose dissolveu-se em 30 min. Esse desempenho não atende aos requisitos mínimos aceitáveis para uma forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata, que requer um mínimo de 85% da dose dissolvida nesse mesmo período de tempo (FDA, 1997).

Uma melhoria foi observada na amostra FD-Sol, em que aproximadamente 80% do fármaco dissolveu-se em 30 min. Observou-se um aumento ainda mais destacado na amostra de HME-Sol, em que quase 90% da dose dissolveu-se em 30 min (Figura 2.6). Como o Sol possui propriedades anfífilas, a formação *in situ* de micelas poderia explicar a melhora na dissolução observada nas dispersões sólidas contendo esse polímero (SHAMMA; ELKASABGY, 2016).

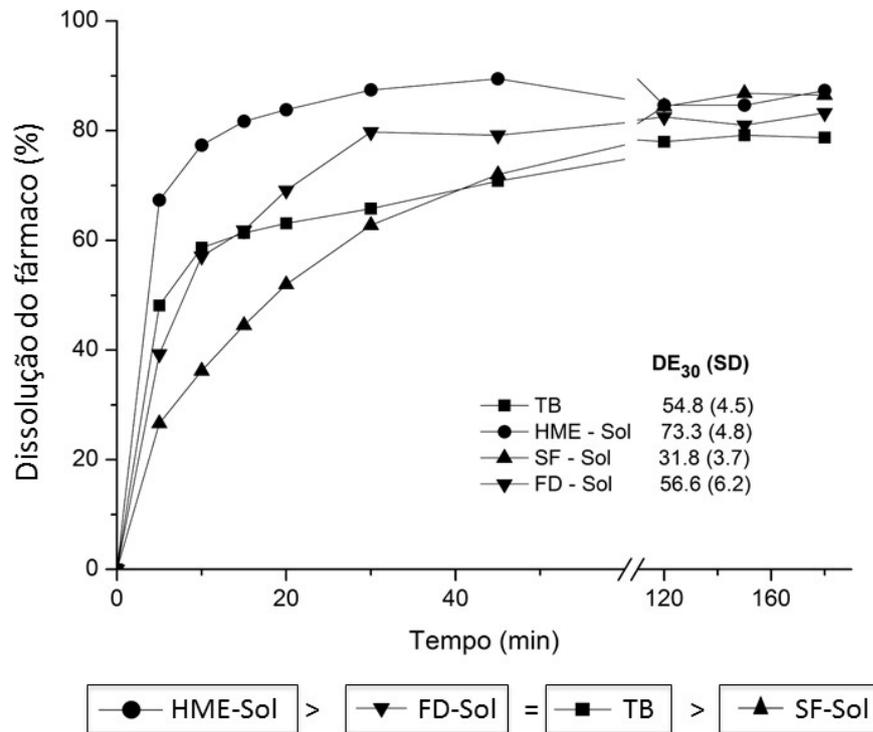


Figura 2.6 Perfis de dissolução das amostras TB não tratada e das dispersões sólidas elaboradas com Sol, juntamente com os valores médios correspondentes da ED₃₀ e o desvio padrão (DP) entre parênteses.

Em contraste, a amostra SF-Sol apresentou dissolução mais lenta que a TB. As alterações de FTIR observadas, principalmente a ausência do sinal do grupo de álcool do Sol e o deslocamento no estiramento C=N da TB, indicaram uma forte interação entre a TB e o polímero nessas amostras, o que poderia explicar a liberação retardada do fármaco (PUNČOCHOVÁ et al., 2016). Nesse caso, o processamento por fluido supercrítico poderia ser útil para preparar sistemas de liberação prolongada de TB, de acordo com a estratégia de tratamento esperada.

O ED₃₀ de cada amostra foi calculado (Figura 2.6), confirmando o melhor desempenho da amostra HME-Sol ($p = 0.000$) e o perfil mais lento encontrado para a amostra SF-Sol ($p \leq 0.000$). Com base nas análises de ED₃₀, não houve diferença significativa entre a matéria-prima TB e a amostra FD-Sol.

Os perfis de dissolução das dispersões sólidas preparadas com PVP são apresentados na Figura 2.7. Após 30 min, os três métodos conduziram a uma dissolução do fármaco em torno de 80%. No entanto, a amostra HME-PVP atingiu esse nível de dissolução ainda nos primeiros minutos do teste. A análise DE30 mostrou que HME-PVP e FD-PVP apresentaram

perfis de dissolução mais rápidos do que a matéria-prima TB ($p = 0,000$ e $p = 0,008$, respectivamente), enquanto que a amostra SF-PVP não mostrou diferença estatística com a TB não tratada.

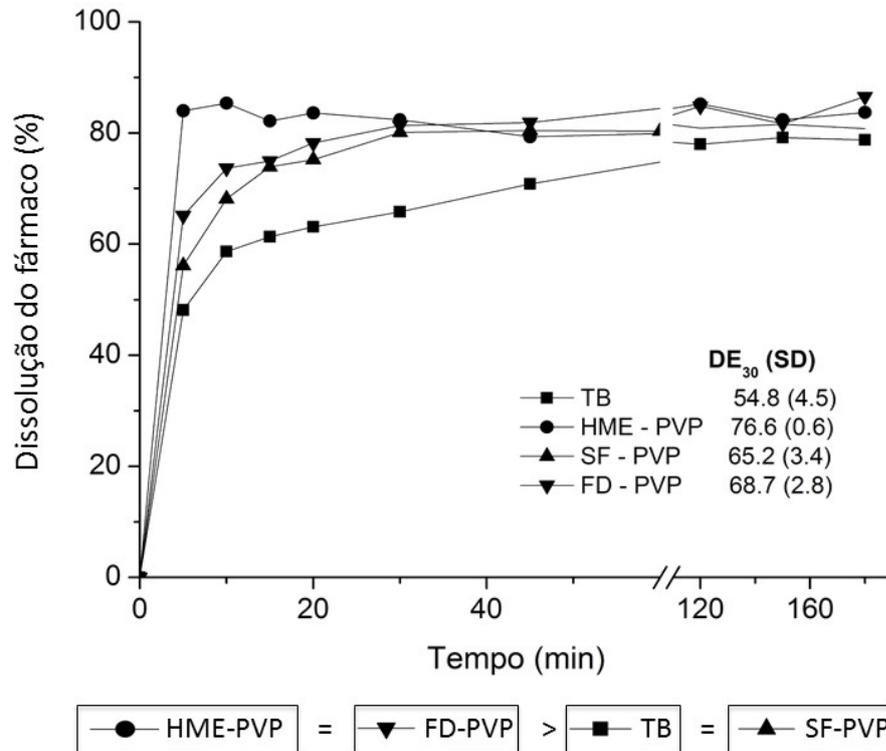


Figura 2.7 Perfis de dissolução das amostras TB não tratada e das dispersões sólidas elaboradas com PVP, juntamente com os valores médios correspondentes da ED₃₀ e o desvio padrão (DP) entre parênteses.

Por fim, os perfis de dissolução da TB e as amostras produzidas com o EuE são mostradas na Figura 2.8. Ao contrário dos outros dois materiais, esse copolímero acrílico obteve um desempenho destacado de dissolução, independentemente dos métodos de processamento utilizado, atingindo valores de dissolução superiores a 80% já no primeiros 5 minutos de dissolução. As dispersões sólidas apresentaram valores de ED₃₀ superiores a 70%, sem diferença estatística entre eles, e um desempenho de dissolução mais rápido em comparação com a matéria-prima da TB ($p \leq 0,002$).

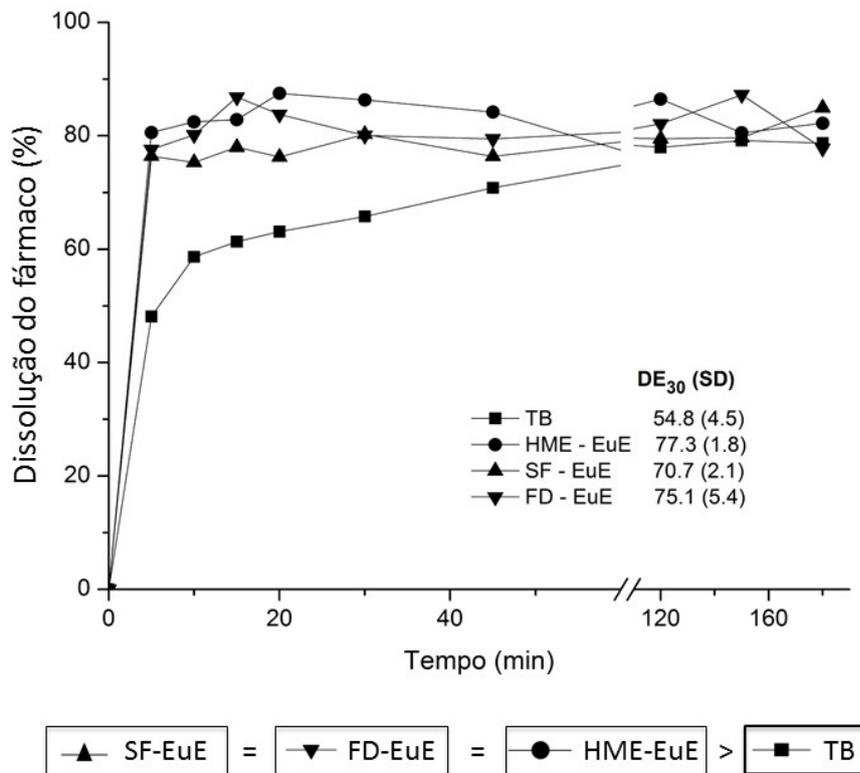


Figura 2.8 . Perfis de dissolução das amostras TB não tratada e das dispersões sólidas elaboradas com EuE juntamente com os valores médios correspondentes da ED30 e o desvio padrão (DP) entre parênteses.

Uma comparação entre as tecnologias indica que a HME produz grânulos com dissolução rápida do fármaco independentemente da matriz polimérica hidrofílica utilizada. FD, por sua vez, aumenta a dissolução da TB usando PVP ou EuE como matrizes. O processo SF é capaz de acelerar a dissolução da TB somente quando o EuE é usado. O desempenho limitado do SF em melhorar a dissolução da TB é provavelmente devido à baixa solubilidade da TB no CO₂ supercrítico (JOHANNSEN; BRUNNER, 1994). O uso de outros solventes para aumentar a impregnação de polímeros ou o uso de dióxido de carbono para precipitar a TB previamente dissolvida em um solvente orgânico poderiam ser alternativas para melhorar os resultados com SF (SETHIA; SQUILLANTE, 2004).

As características de dissolução da amostra podem ser significativamente aumentadas mesmo em dispersões sólidas contendo o fármaco no estado cristalino. Corroborando esse achado, há estudos que mostram resultados de dissolução mais rápidos com o fármaco no estado cristalino do que em estado amorfo (CUNHA-FILHO et al., 2007).

2.6 CONCLUSÃO

As dispersões sólidas de TB mantiveram a fase cristalina original do fármaco independentemente do método de preparação ou da matriz polimérica utilizada. Ainda assim, a caracterização físico-química dos sistemas indicou a ocorrência de interações intermoleculares fármaco-polímero, que melhoraram o fluxo e a dissolução da TB. O desempenho farmacêutico das dispersões sólidas foi marcadamente influenciado pelo método de processamento. Os sistemas obtidos usando HME destacaram-se por terem melhores propriedades de fluxo e dissolução com todos os polímeros testados. Por outro lado, a FD e SF também melhoraram o perfil de dissolução da TB, mas esse aprimoramento dependeu do polímero utilizado. O EuE provou ser o material mais versátil com desempenho equivalente com os três métodos de obtenção de dispersão sólida. A melhoria das propriedades funcionais da TB mostradas nesse trabalho traz boas perspectivas de aprimoramento de sua biodisponibilidade com possibilidades de ampliar a inserção desse insumo no mercado farmacêutico.

2.7 AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi apoiada financeiramente pelas agências brasileiras de financiamento CNPq, CAPES e FAP-DF.

**CAPÍTULO 3- INCREMENTO DA SOLUBILIDADE E DAS
PROPRIEDADES DE FLUXO DO EXTRATO DE CACAU POR MEIO
DE DISPERSÕES SÓLIDAS PREPARADAS POR TERMOEXTRUSÃO**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obtenção de dispersões sólidas a partir da TB mostrou-se uma alternativa de bom desempenho para melhorar suas propriedades, uma vez que as formulações desenvolvidas foram capazes de aumentar sua eficiência de dissolução, bem como melhorar seu fluxo. Entre os procedimentos avaliados para o processamento das amostras, FD e SF tiveram performance dependente da matriz utilizada, enquanto o processamento por HME mostrou maior versatilidade, visto que sua performance foi adequada independentemente do polímero utilizado.

A técnica de HME foi, portanto, selecionada para o processamento do EC. A elaboração de dispersões sólidas obedeceu um desenho experimental de mistura com o objetivo de obter uma formulação otimizada a partir de análise estatística. A melhor resposta, considerando simultaneamente os resultados de fluxo, dispersão, molhabilidade e eficiência de dissolução foi encontrada na combinação das matrizes poliméricas (Sol, EuE e PVP) em igual proporção dos polímeros.

A caracterização físico-química das amostras revelou a manutenção da fase cristalina original de TB, tanto nas dispersões sólidas obtidas com a TB isolada, quanto com o EC. Apesar disso, os resultados de análise térmica e infravermelho revelaram o estabelecimento de interações fármaco-matriz que explicam a melhora observada nas propriedades funcionais dos sistemas. Avaliações espectrométricas e cromatográficas comprovaram a estabilidade da TB e do EC após seu processamento por HME.

Sendo assim, espera-se que o estudo apresentado possa subsidiar as informações tecnológicas necessárias quanto a funcionalização do EC, bem como de seu biomarcador TB, que viabilizem sua exploração farmacêutica para doenças cardiovasculares, por exemplo. As perspectivas futuras do trabalho incluem avaliação da biodisponibilidade dos sistemas apresentados em modelos animais, bem como a produção de granulado extemporâneo ou cápsulas contendo 250 mg de TB isolada ou no EC, uma vez que este tem outros compostos associados que poderiam auxiliar no tratamento de doenças cardíacas, como flavonóides e outros polifenóis. Além disso, o estudo pode embasar o processamento de outros extratos por HME ou outros métodos de produção de dispersões sólidas uma vez que esta tecnologia permite a incorporação de grandes quantidades de ativo, com um baixo custo e com fácil escalonamento.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, Gerald. The Principles of Freeze-Drying. In: *Methods in Molecular Biology*., Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, Second Edition. Totowa, Humana Press Inc., v. 368, p. 1–16, 2007
- ALAM, Mohd Aftab et al. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, n. 11, p. 1419–1440, 2012.
- ALSHETAILI, A. S. et al. Optimization of hot melt extrusion parameters for sphericity and hardness of polymeric face-cut pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 11, p. 1833–1841, 2016.
- ALVES-SILVA, I. et al. Preformulation studies of itraconazole associated with benzimidazole and pharmaceutical excipients. **Thermochimica Acta**, v. 575, p.29-33, 2014.
- ALVES, V. M. L. et al. Co-processed extracts of *Cassia angustifolia* Vahl, Fabaceae, and *Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch., Celastraceae, for production of high load tablets. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n. 3, p. 510–517, 2011.
- ANDREEVA, E. Y.; DMITRIENKO, S. G.; ZOLOTOV, Y. A. Methylxanthines: properties and determination in various objects. **Russian Chemical Reviews**, v. 81, n. 5, p. 397–414, 2012.
- ANGELO, T. et al. Development and validation of a selective HPLC-UV method for thymol determination in skin permeation experiments. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, v. 1022, p. 81–86, 2016.
- ASHOUR, Eman A. et al. Hot melt extrusion as an approach to improve solubility, permeability and oral absorption of a psychoactive natural product, piperine. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 68, p. 989–998, 2016.
- ASTM INTERNATIONAL. D6393: Standard Test Method for Bulk Solids Characterization by Carr Indices. **ASTM International**, v. 04.09, n. D, p. 1–7, 2014.
- BAGGOTT, M. J. et al. Psychopharmacology of theobromine in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v. 228, n. 1, p. 109–118, 2013.
- BAGHEL, Shrawan; CATHCART, Helen; O'REILLY, Niall J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527-44, 2016.
- BELŠČAK-CVITANOVIĆ, A. et al. Physical properties and bioactive constituents of powdered mixtures and drinks prepared with cocoa and various sweeteners. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 12, p. 7187–7195, 2010.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . Uso de plantas medicinais e fitoterápicos sobe 161%. 2016. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2016/06/uso-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-sobe-161>>. Acesso em: 01 dez. 2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N° 26, de 13 de Maio de 2014. [s. l.], 2014.
- BREITENBACH, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 54, n. 2, p. 107–117, 2002.

- CÁDIZ-GURREA, María De La Luz et al. Cocoa and grape seed byproducts as a source of antioxidant and anti-inflammatory proanthocyanidins. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 2, 2017.
- CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chem Eng**, v. 72, p. 163–168, 1965.
- CARVALHO, Ana C. B. et al. Divulgação Situação do registro de medicamentos fi toterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314–319, 2008.
- CHIOU, Win Loung; RIEGELMANT, Sidney. Pharmaceutical sciences Pharmaceutical Applications of Solid. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281–1302, 1971.
- CHUAH, Ai Mey et al. Enhanced bioavailability and bioefficacy of an amorphous solid dispersion of curcumin. **Food Chemistry**, v. 156, p. 227–233, 2014.
- COCO, F. Lo et al. Determination of theobromine, theophylline, and caffeine in by-products of cupuacu and cacao seeds by high-performance liquid chromatography. **Journal of chromatographic science**, v. 45, n. 5, p. 273–275, 2007.
- CONCEIÇÃO, J. et al. Technological Excipients of Tablets: Study of Flow Properties and Compaction Behavior. **American Journal of Medical Sciences and Medicine**, v. 2, n. 4, p. 71–76, 2014.
- CORRIGAN, O. I. Mechanisms of dissolution of fast release solid dispersions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 11, n. 2–3, p. 697–724, 1985.
- CROWLEY, M. M. et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 9, p. 909–926, 2007.
- CUNHA-FILHO, M. S. S. et al. Characterization of Beta-lapachone and methylated beta-cyclodextrin solid-state systems. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 3, p. E68-77, 2007.
- DAHLBERG, C.; MILLQVIST-FUREBY, A.; SCHULEIT, M. Surface composition and contact angle relationships for differently prepared solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, n. 2, p. 478–485, 2008.
- DALZIEL, G. et al. Assessment of granulation technologies for an API with poor physical properties. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 9045, n. December 2011, p. 1–11, 2012.
- DALZIEL, Gena et al. Assessment of granulation technologies for an API with poor physical properties. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 9045, p. 1–11, 2012.
- DE ZORDI, N. et al. Solubility of pharmaceutical compounds in supercritical carbon dioxide. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 66, p. 16–22, 2012.
- DEPAZ, Roberto A.; PANSARE, Swapnil; PATEL, Sajal Manubhai. Freeze-Drying above the Glass Transition Temperature in Amorphous Protein Formulations while Maintaining Product Quality and Improving Process Efficiency. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 1, p. 40–49, 2016.
- DJURIS, Jelena et al. Effect of composition in the development of carbamazepine hot-melt extruded solid dispersions by application of mixture experimental design. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n. 2, p. 232–243, 2014.
- DRUGBANK (Org.). Theobromine. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01412>>. Acesso em: 03 fev. 2016.

ELLAM, S.; WILLIAMSON, G. Cocoa and human health. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 57, n. 6, p. 933–933, 2013.

FDA. Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate. **Evaluation**, v. 4, n. August, p. 15–22, 1997.

FDA. ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures. **International Conference on Harmonization**. Anais.2005. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf> Acesso em 01 jan.2015

FEIHRMANN, A. C. et al. Phase behaviour of sesame (*Sesamum indicum* L .) seed oil using supercritical CO 2. **The Canadian Journal of Chemical Engineering**, v. 94, n. 2, p. 310–314, 2016.

FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, Laura et al. Catecholaminergic and cholinergic systems of mouse brain are modulated by LMN diet, rich in theobromine, polyphenols and polyunsaturated fatty acids. **Food & function**, v. 6, n. 4, p. 1251–60, 2015.

FINDORÁKOVÁ, L.; SVOBODA, R. Kinetic analysis of the thermal decomposition of Zn(II) 2-chlorobenzoate complex with caffeine. **Thermochimica Acta**, v. 543, p. 113–117, 2012.

FULE, Ritesh et al. Development of hot melt co-formulated antimalarial solid dispersion system in fixed dose form (ARLUMELT): Evaluating amorphous state and in vivo performance. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, n. 1, p. 137–156, 2015.

FULE, Ritesh; AMIN, Purnima. Hot Melt Extruded Amorphous Solid Dispersion of Posaconazole with Improved Bioavailability: Investigating Drug-Polymer Miscibility with Advanced Characterisation. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

GABBAY ALVES, Taís Vanessa et al. Bioactive compounds and antioxidant potential for polyphenol-rich cocoa extract obtained by agroindustrial residue. **Natural Product Research**, v. 6419, n. 10, p. 1–4, 2017.

GAIKWAD, Vinod L.; BHATIA, Manish S. Polymers influencing transportability profile of drug. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 4, p. 327–335, 2013.

GAZZANI, Gabriella; DAGLIA, Maria; PAPETTI, Adele. Food components with anticaries activity. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 23, n. 2, p. 153–159, 2012.

GRASES, F.; RODRIGUEZ, A.; COSTA-BAUZA, A. Theobromine inhibits uric acid crystallization. **A potential application in the treatment of uric acid nephrolithiasis**. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. 1–6, 2014.

HARDUNG, Hendrik; DJURIC, Dejan; ALI, Shaukat. Combining HME & solubilization: Soluplus - The solid solution. **Drug Delivery Technology**, v. 10, n. 3, p. 20–27, 2010.

HITZER, P. et al. Process analytical techniques for hot-melt extrusion and their application to amorphous solid dispersions. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 409, n. 18, p. 4321–4333, 2017.

IOANNONE, Francesca; SACCHETTI, Giampiero; SERAFINI, Mauro. Effect of Dark Chocolate Extracts on Phorbol 12-Myristate 13-Acetate-Induced Oxidative Burst in Leukocytes Isolated by Normo-Weight and Overweight/Obese Subjects. **Frontiers in Nutrition**, v. 4, n. June, p. 1–8, 2017.

IZUTSU, K. et al. Near-infrared analysis of hydrogen-bonding in glass- and rubber-state amorphous saccharide solids. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 2, p. 524–9, 2009.

JANSSENS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, n. 12, p. 1571–1586, 2009.

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

JOHANNSEN, M.; BRUNNER, G. Solubilities of the Xanthines Caffeine, Theophylline and Theobromine in Supercritical Carbon Dioxide. **Fluid Phase Equilibria**, v. 95, p. 215–226, 1994.

KALIVODA, Adela; FISCHBACH, Matthias; KLEINEBUDDE, Peter. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of oxeglitazar using hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 439, n. 1–2, p. 145–156, 2012.

KARIM, Azila Abdul et al. Phenolic composition, antioxidant, anti-wrinkles and tyrosinase inhibitory activities of cocoa pod extract. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, p. 381, 2014.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 27, n. 1, p. 48–49, 1975.

KHANDAGALE, P. M.; BHAIKAV, B.; SAUDAGAR, R. B. Lyophilization Technique : A Review. **Asian Journal of Research Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 4, p. 1–9, 2016a.

KOJIMA, Taro et al. Stabilization of a supersaturated solution of mefenamic acid from a solid dispersion with EUDRAGIT® EPO. **Pharmaceutical Research**, v. 29, n. 10, p. 2777–2791, 2012.

KOJO, Yoshiki et al. Improved oral absorption profile of itraconazole in hypochlorhydria by self-micellizing solid dispersion approach. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 55–61, 2017.

KOLHE, Smita; CHAUDHARI, P. D.; MORE, Dhananjay. Dissolution and Bioavailability Enhancement of Efavirenz by Hot Melt Extrusion Technique. **IOSR Journal of Pharmacy**, v. 4, n. 5, p. 47–53, 2014.

KOLTER, K.; KARL, M.; GRZYCKE, A. Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers. Ludwigshafen, Alemanha: BASF The Chemical Company, 2012.

KRANTZ, Matthew; ZHANG, Hui; ZHU, Jesse. Characterization of powder flow: Static and dynamic testing. **Powder Technology**, v. 194, n. 3, p. 239–245, 2009.

LANG, B.; MCGINITY, J. W.; WILLIAMS, R. O. Hot-melt extrusion - basic principles and pharmaceutical applications. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 9045, n. 9, p. 1–23, 2014.

LEHMKEMPER, Kristin et al. Long-Term Physical Stability of PVP- and PVPVA-Amorphous Solid Dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 157–171, 2017.

LI, Jinglei et al. Curcumin-Eudragit® E PO solid dispersion: A simple and potent method to solve the problems of curcumin. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 94, p. 322–32, 2015

LI, Meng; GOGOS, Costas G.; IOANNIDIS, Nicolas. Improving the API dissolution rate during pharmaceutical hot-melt extrusion I: Effect of the API particle size, and the co-rotating, twin-screw extruder screw configuration on the API dissolution rate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 1, p. 103–112, 2015.

LI, Shu et al. Optimising Drug Solubilisation in Amorphous Polymer Dispersions: Rational Selection of Hot-melt Extrusion Processing Parameters. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 1, p. 200–213, 2016.

LU, Y. et al. Understanding the relationship between wettability and dissolution of solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 465, n. 1–2, p. 25–31, 2014.

MADDINENI, Sindhuri et al. Influence of Process and Formulation Parameters on Dissolution and Stability Characteristics of Kollidon® VA 64 Hot-Melt Extrudates. **AAPS PharmSciTech**, v. 16, n. 2, p. 444–454, 2015.

MADDINENI, Sindhuri et al. Influence of Process and Formulation Parameters on Dissolution and Stability Characteristics of Kollidon® VA 64 Hot-Melt Extrudates. **AAPS PharmSciTech**, v. 16, n. 2, p. 444–454, 2015.

MALAQUIAS, L. F. B. et al. Hot Melt Extrudates Formulated Using Design Space: One Simple Process for Both Palatability and Dissolution Rate Improvement. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–11, 2017.

MALODE, V. N.; PARADKAR, A.; DEVARAJAN, P. V. Controlled release floating multiparticulates of metoprolol succinate by hot melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 491, n. 1–2, p. 345–351, 2015.

MECOZZI, M.; PIETROLETTI, M.; MONAKHOVA, Y. B. FTIR spectroscopy supported by statistical techniques for the structural characterization of plastic debris in the marine environment: Application to monitoring studies. **Marine Pollution Bulletin**, v. 106, n. 1–2, p. 155–161, 2016.

MOSES VARIN, Kari J.; COHEN, Yoram. Wettability of terminally anchored polymer brush layers on a polyamide surface. **Journal of Colloid and Interface Science**, Los Angeles, v. 436, p. 286–295, set 2014.

MOUSTAFINE, Rouslan I. et al. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit®E PO/S 100 copolymers as a novel drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 524, n. 1–2, p. 121–133, 2017.

MUMFORD, G. K. et al. Discriminative stimulus and subjective effects of theobromine and caffeine in humans. **Psychopharmacology**, v. 115, n. 1–2, p. 1–8, 1994.

NAGY, Zsombor K. et al. Comparison of Electrospun and Extruded Soluplus-Based Solid Dosage Forms of Improved Dissolution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 322–332, 2012.

NEUFINGERL, N. et al. Effect of cocoa and theobromine consumption on serum HDL-cholesterol concentrations: A randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 6, p. 1201–1209, 2013.

OBAIDAT, R. M. et al. Using Supercritical Fluid Technology (SFT) in Preparation of Tacrolimus Solid Dispersions. **AAPS PharmSciTech**, n. 18, 2016.

OBAIDAT, R.; ALNAIEF, M.; JAEGER, P. Significant solubility of carbon dioxide in Soluplus® facilitates impregnation of ibuprofen using supercritical fluid technology. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 13, p. 1–9, 2017.

OGAWA, N. et al. Improvement in the water solubility of drugs with a solid dispersion system by spray drying and hot-melt extrusion with using the amphiphilic polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer and D-mannitol. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, p. 205–214, 2018.

- OÑATIBIA-ASTIBIA, Ainhoa; FRANCO, Rafael; MARTINEZ-PINILLA, Eva. Health benefits of methylxanthines in neurodegenerative diseases. **Molecular Nutrition & Food Research**, p. 1–30, 2016.
- ORACZ, Joanna; ZYZELEWICZ, Dorota; NEBESNY, Ewa. The Content of Polyphenolic Compounds in Cocoa Beans (*Theobroma cacao* L.), Depending on Variety, Growing Region, and Processing Operations: A Review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 55, n. 9, p. 1176–1192, 2015.
- PARIKH, Tapan et al. Investigation of Thermal and Viscoelastic Properties of Polymers Relevant to Hot Melt Extrusion - III: Polymethacrylates and polymethacrylic acid based polymers. **Journal of Excipients and Food Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 56–64, 2014.
- PATTERSON, James E. et al. Melt extrusion and spray drying of carbamazepine and dipyridamole with polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 34, n. 1, p. 95–106, 2008.
- PINHO, Ludmila A. G. et al. Improvements of theobromine pharmaceutical properties using solid dispersions prepared with newfound technologies. **Chemical Engineering Research and Design**, *in press*, 2017.
- PIRES, Felipe Q. et al. Use of mixture design in drug-excipient compatibility determinations: Thymol nanoparticles case study. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 137, p. 196–203, 2017.
- POTTER, C. et al. Novel supercritical carbon dioxide impregnation technique for the production of amorphous solid drug dispersions: A comparison to hot melt extrusion. **Molecular Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, p. 1377–1390, 2015.
- POZZOLI, Michele et al. Development of a Soluplus budesonide freeze-dried powder for nasal drug delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 9, p. 1510–1518, 2017.
- PUNČOCHOVÁ, K. et al. The Combined Use of Imaging Approaches to Assess Drug Release from Multicomponent Solid Dispersions. **Pharmaceutical Research**, p. 1–12, 2016.
- RAMOS, Sonia; MARTÍN, María; GOYA, Luis. Effects of Cocoa Antioxidants in Type 2 Diabetes Mellitus. **Antioxidants**, v. 6, n. 4, p. 84, 2017.
- RASK, Malte Bille et al. Influence of PVP/VA copolymer composition on drug-polymer solubility. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 85, p. 10–17, 2016.
- REPKA, Michael A. et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 10, p. 1043–1057, 2007.
- RODRIGUEZ, A. et al. HPLC method for urinary theobromine determination: Effect of consumption of cocoa products on theobromine urinary excretion in children. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 16–17, p. 1138–1143, 2015.
- ROWE, Raymond C; SHESKEY, Paul J; QUINN, Marian e. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Londres: Pharmaceutical Press, 2009. 917 p.
- SÁ-BARRETO, Livia Cristina Lira de. **Utilidad de algunos copolímeros acrílicos para el control de liberación de fármacos en pelets matriciales elaborados por extrusión-esferonización**. 2009. 188 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Tecnologia Farmacêutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 2009.

- SAERENS, L. et al. In-line solid state prediction during pharmaceutical hot-melt extrusion in a 12mm twin screw extruder using Raman spectroscopy. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 87, n. 3, p. 606-15, 2014.
- SANPHUI, P.; NANGIA, A. Salts and Co-crystals of Theobromine and their phase transformations in water. **Journal of Chemical Sciences**, v. 126, n. 5, p. 1249–1264, 2014.
- SANPHUI, Palash; NANGIA, Ashwini. Salts and Co-crystals of Theobromine and their phase transformations in water. **Journal of Chemical Sciences**, v. 126, n. 5, p. 1249–1264, 2014.
- SANTOS, R. X. et al. Antimicrobial activity of fermented theobroma cacao pod husk extract. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 3, p. 7725–7735, 2014.
- SAVJANI, Ketan T.; GAJJAR, Anuradha K.; SAVJANI, Jignasa K. Drug Solubility : Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceutics**, v. 2012, p.1-10, 2012.
- SAWICKI, E. et al. Inventory of oral anticancer agents: Pharmaceutical formulation aspects with focus on the solid dispersion technique. **Cancer Treatment Reviews**, v. 50, p. 247–263, 2016.
- SCAPAGNINI, G. et al. Cocoa bioactive compounds: Significance and potential for the maintenance of skin health. **Nutrients**, v. 6, n. 8, p. 3202–3213, 2014.
- SCHUCK, Pierre; DOLIVET, Anne; JEANTET, Romain. . Determination of flowability and floodability indices In: Analytical Methods for Food and Dairy Powders Rennes, França : John Wiley & Sons, Ltd., 2012
- SEGALE, L. et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics A novel dense CO₂ supercritical fluid technology for the development of microparticulate delivery systems containing ketoprofen. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 82, n. 3, p. 491–497, 2012.
- SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, n. 1–2, p. 1–10, 2004.
- SEYFFARTH, A. R. The Impact of Rising Ethanol Production on the Brazilian Market for Basic Food Commodities: An Econometric Assessment. **Environmental and Resource Economics**, v. 64, n. 3, p. 511–536, 2016.
- SHAH, Syed Raza et al. Use of dark chocolate for diabetic patients: a review of the literature and current evidence. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 7, n. 4, p. 218–221, 2017.
- SHAMMA, R.; ELKASABGY, N. Design of freeze-dried Soluplus/polyvinyl alcohol-based film for the oral delivery of an insoluble drug for the pediatric use. **Drug Delivery**, v. 23, n. 2, p. 489–499, 2016.
- SIMONS, F. Estelle R. et al. The bronchodilator effect and pharmacokinetics of theobromine in young patients with asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 76, n. 5, p. 703–707, 1985.
- SINGHAL, Sandeep; LOHAR, Vikram K.; ARORA, Vimal. Hot Melt Extrusion Technique. **WebmedCentral Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 1–20, 2011.
- SLOW, C. R. S.; WAN SIA HENG, P.; CHAN, L. W. Application of freeze-drying in the development of oral drug delivery systems. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 11, p. 1595–1608, 2016.

SOTI, Peter Lajos et al. Comparison of spray drying, electroblowing and electrospinning for preparation of Eudragit E and itraconazole solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 1, p. 23-30, 2015.

SRINARONG, P. et al. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: the production process as starting point for formulation considerations. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, n. 9, p. 1121–1140, 2011.

STANKOVIĆ, M.; FRIJLINK, H. W.; HINRICHS, W. L. J. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 7, p. 812–823, 2015.

TAKAM, B. et al. Enhancement of sorption capacity of cocoa shell biomass modified with non-thermal plasma for removal of both cationic and anionic dyes from aqueous solution. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 20, p. 16958–16970, 2017.

TALVANI, André et al. Carvedilol:decomposition kinetics and compatibility with pharmaceutical excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2501–2506, 2014.

TEREKHOVA, Irina V. Interactions of β - and Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin with Some Purine Alkaloids : Thermodynamic Study. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 5, p. 168-172, 2008.

THAKRAL, Seema; THAKRAL, Naveen K.; MAJUMDAR, Dipak K. Eudragit®: a technology evaluation. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 10, n. 1, p. 131–149, 2013.

THIRY, Justine et al. Bioavailability enhancement of itraconazole-based solid dispersions produced by hot melt extrusion in the framework of the Three Rs rule. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 1–8, 2017.

TIONG, N.; ELKORDY, A. A. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 3, p. 373–384, 2009.

TIWARI, R. V; PATIL, H.; REPKA, M. A. Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21st century. **Expert opinion on drug delivery**, v. 13, n. 3, p. 451–64, 2016.

TOXNET. HSDB: Theobromine. Disponível em: <<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@rn+83-67-0>>. Acesso em: 20 set. 2016.

VAN DRIESSCHE, Alexandra. **The Manufacturing and Characterisation of Amorphous Solid Dispersions of Felodipine and Eudragit E PO and the Influence of PE01**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Drug Development, Queen's University Of Belfast, Belfast, 2013.

VAN DUONG, Tu; VAN DEN MOOTER, Guy. The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 12, p. 1681–1694, 2016.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23–24, p. 1068–1075, 2007.

VIANA, Carine et al. Liquid chromatographic determination of caffeine and adrenergic stimulants in food supplements sold in Brazilian e-commerce for weight loss and physical fitness. **Food Additives & Contaminants: Part A**, p.1-9, 2015.

- WAN, Y. et al. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 5, p. 596–602, 2001.
- WANG, Wenping et al. Enhanced dissolution rate and oral bioavailability of Ginkgo biloba extract by preparing solid dispersion via hot-melt extrusion. **Fitoterapia**, v. 102, p. 189-97, 2014.
- WEI, Yan Li et al. Study on inclusion complex of cyclodextrin with methyl xanthine derivatives by fluorimetry. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 59, n. 12, p. 2697–2703, 2003.
- XU, Wei Juan et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of valsartan solid dispersions prepared by a freeze-drying technique using hydrophilic polymers. **Drug Delivery**, v. 23, n. 1, p. 41–48, 2016.
- YE, Xingyou et al. Conjugation of Hot-Melt Extrusion with High-Pressure Homogenization: a Novel Method of Continuously Preparing Nanocrystal Solid Dispersions. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 1, p. 78–88, 2015
- YIN, X. et al. Itraconazole solid dispersion prepared by a supercritical fluid technique: preparation, in vitro characterization, and bioavailability in beagle dogs. **Drug design, development and therapy**, v. 9, p. 2801–10, 2015.
- YUAN, Yuehua; LEE, T.Randall. Contact Angle and Wetting Properties. In: Surface science techniques. Berlin, Alemanha: Springer Series in Surface Sciences, 2013.
- ZHANG, Yilan et al. Application of carrier and plasticizer to improve the dissolution and bioavailability of poorly water-soluble baicalein by hot melt extrusion. **AAPS PharmSciTech**, v. 15, n. 3, p. 560–8, 2014.