

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

**Dispersões sólidas contendo talidomida: desenvolvimento, caracterização e
avaliação das propriedades biofarmacêuticas *in vitro***

SILVANA AZAMBUJA BARÉA

PORTO ALEGRE, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Dispersões sólidas contendo talidomida: desenvolvimento, caracterização e
avaliação das propriedades biofarmacêuticas *in vitro***

Dissertação apresentada por **Silvana
Azambuja Baréa** para obtenção do GRAU
DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Letícia Scherer Koester

Coorientador: Dr. Jadel Müller Kratz

PORTO ALEGRE, 2015

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 20 de março de 2015 pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Andreas Sebastian Loureiro Mendez

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Juliana Pogli Carini

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Martin Steppe

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Baréa, Silvana Azambuja
Dispersões sólidas contendo talidomida:
desenvolvimento, caracterização e avaliação das
propriedades biofarmacêuticas in vitro / Silvana
Azambuja Baréa. -- 2015.
96 f.

Orientador: Leticia Scherer Koester.
Coorientador: Jadel Muller kratz.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Dispersões sólidas. 2. talidomida. 3.
solubilidade. 4. dissolução. 5. Gelucire. I. Koester,
Leticia Scherer, orient. II. kratz, Jadel Muller,
coorient. III. Título.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Desenvolvimento Galênico e Central Analítica do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da UFRGS e também no Laboratório de Virologia Aplicada do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, com financiamento do CNPq e apoio da CAPES.

”Foi o tempo que dedicastes à tua rosa que a fez tão importante”

(Antoine de Saint-Exupéry)

A minha família.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Letícia Scherer Koester, por ter me proporcionado a oportunidade do mestrado, pelo profissionalismo, conhecimento, dedicação, confiança e paciência na orientação deste trabalho. Muito obrigada de coração!

Ao meu coorientador Dr Jadel Müller Kratz, pela orientação, ensinamentos, paciência e dedicação em sempre buscar novas ideias neste trabalho, e por este bonito projeto.

A todos os pesquisadores do Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LDG) pelo conhecimento, companheirismo, força, incentivo, convivência dia-a-dia deixando momentos difíceis mais leves e pelas amizades que guardo com muito carinho.

As queridas Cristiane por ter me acolhido quando comecei o mestrado, me proporcionando ajuda, ensinamentos, disponibilidade de tempo e amizade durante todo este período de trabalho; Bruna pelo convívio diário, amizade, carinho e paciência neste meu momento final do mestrado; Tainá, por ter me ajudado em diversos finais de semana de dissolução, pela companhia e por toda a sua disponibilidade sempre.

A todos os professores e funcionários da UFRGS, de quem levo comigo muitos ensinamentos, dedicação e ajuda.

Aos meus grandes amigos por compreender a minha ausência em diversos momentos de encontros e confraternizações, pelo incentivo contínuo neste momento e pela boa e velha amizade. Um vinho, por favor!

Aos meus amados irmãos Maria Cristina, Caroline e Fábio por todo amor, carinho, paciência, caráter, respeito e exemplo de atitudes boas; Aos meus queridos cunhados Murilo e Eduardo pela amizade e carinho de irmão. E aos meus dois sobrinhos Maria Clara e Miguel por toda doçura e amor puro.

Aos meus pais Valdir e Néli, por tudo o que sou, por eu ter chegado até aqui, pelo amor e dedicação incondicional, por vocês estarem na minha vida, pela família que vocês nos proporcionaram. Amo vocês. Amo vocês. Amo vocês.

Ao Universo e a Deus, por me proporcionar momentos bons, pessoas do bem paz interior.

RESUMO

A talidomida (TLD) é um fármaco usado no tratamento de lesões associadas ao eritema nodoso leprótico, úlceras aftóides em pacientes HIV+/AIDS, algumas doenças crônico-degenerativas e mieloma múltiplo refratário à quimioterapia. Porém, apresenta problemas relacionados à sua farmacocinética, é pouco hidrossolúvel, e, por conseguinte, apresenta lenta e variável absorção no trato gastrointestinal. Uma proposta inédita que pode ser de interesse clínico é a formulação de uma dispersão sólida para a via oral, que permita a modulação da dissolução e biodisponibilidade da talidomida. O objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar dispersões sólidas (DS) contendo carreadores autoemulsionáveis e TLD, veiculado em cápsulas duras, a fim de melhorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco. Foram desenvolvidas formulações de TLD dispersa em Gelucire[®] (GEL) ou Kolliphor[®] (TPGS), associadas ou não a um adjuvante que em geral, diminui a recristalização de fármacos, a polivilpirrolidona (PVP K30). A técnica utilizada para preparar as DS foi o método de evaporação de solvente. A caracterização físico-química foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios-X (DRX), calorimetria exploratória diferencial (DSC) acoplada a células de aquecimento (*Hot Stage*), sugeriu formação de DS semicristalinas. A espectroscopia Infravermelha (IV), juntamente com DRX, demonstrou que a porção cristalina remanescente corresponde ao polimorfo α . A dissolução *in vitro* do fármaco a partir das DS foi significativamente melhor quando comparada ao fármaco isolado ou ao controle com amido. No tempo limite de 120 minutos, as DS tiveram percentual de dissolução em torno de 90%, enquanto o fármaco isolado de 50%, e o controle com amido de 70%. O estudo de solubilidade aquosa com diferentes excessos de fármaco foi realizado com o intuito de verificar se as DS eram capazes de manter o aumento da solubilidade aparente (estado de supersaturação) por um longo período de tempo. Foram obtidos incrementos da solubilidade aparente de até 3x superiores a do fármaco isolado, mas a capacidade solubilizante das DS mostrou-se saturável. Como conclusão, os resultados das análises físico-químicas, perfil de dissolução e solubilidade sugerem que a associação da talidomida com os carreadores autoemulsionáveis proporcionou melhora nas propriedades biofarmacêuticas da TLD, e criam perspectivas de investigação futuras, tais como a avaliação da permeabilidade intestinal *in vitro*.

Palavras-chave: Dispersão sólida; talidomida; Gelucire[®]; TPGS; solubilidade; dissolução.

ABSTRACT

Thalidomide (TLD) is a drug used for the treatment of lesions associated to the erythema nodosum leprosum, aphthous ulcers in HIV + / AIDS patients, some chronic diseases, and multiple myeloma refractory to chemotherapy. However, the drug is poorly aqueous soluble, and therefore presents slow and variable absorption in the gastrointestinal tract. An innovative proposal, which could be of clinical interest, is the formulation of oral solid dispersions, which allow modulation of dissolution, solubility, and, therefore, bioavailability of thalidomide. The objective of this study was to develop and characterize solid dispersions (DS) containing self-emulsifying carriers and TLD, filled in hard capsules, aiming to improve the biopharmaceutical properties of the drug. TLD has been dispersed in Gelucire® (GEL) or Kolliphor® (TPGS), associated or not to an excipient that usually decreases the drug recrystallization, polyvinylpyrrolidone (PVP K30). The technique used for preparing the DS was the solvent evaporation method. The physicochemical characterization by scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC) coupled to heating cells (Hot Stage), indicated the formation of semi crystalline DS. Infrared spectroscopy (IR), together with XRD, showed that the remaining crystalline portion corresponds to the polymorph α . The *in vitro* dissolution of the drug from the DS was significantly higher when compared to the drug alone, or the control with starch. At 120 min, the percentage of TLD dissolved from DS was around 90%, while drug alone showed 50% and drug+starch showed 70% dissolution. The aqueous solubility study performed with different drug excess assessed whether the DS were able to maintain the increase in apparent solubility (supersaturation state) for a long period of time. Increments around 3x were obtained in the apparent solubility, but the solubilizing ability of DS was found to be saturable. In conclusion, the results of physicochemical analysis, dissolution profile and aqueous solubility suggest that the association of thalidomide with self-emulsifying carriers provided improvement on the biopharmaceutical properties of TLD, and opened future research perspectives, such as the assessment of intestinal permeability *in vitro*.

Keywords: Solid dispersion; thalidomide; Gelucire®; TPGS; solubility; dissolution.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1. Estrutura química da talidomida 32

CAPÍTULO II

Figura 2. Estrutura química da talidomida, molécula com centro quiral enantiomérico 62

Figura 3. Difração de Raios-X de (a) PVPK30, (b) Gelucire[®], (c) Kolliphor[®] (TPGS), (d) Talidomida, (e) Talidomida+Gelucire[®], (f) Talidomida+Gelucire[®]+PVPK30, (g) Talidomida+Kolliphor[®] (TPGS), (h) Talidomida+Kolliphor[®] (TPGS)+PVPK30. Escala 2 θ 72

Figura 4. Análise por microscopia eletrônica de varredura de Talidomida (a) e dispersões sólidas contendo Talidomida+Gelucire[®]44/14 (b), Talidomida+Gelucire[®]44/14+PVPK30 (c), Talidomida+Kolliphor[®] (TPGS) (d), Talidomida+Kolliphor[®](TPGS)+PVPK30 (e)..... 74

Figura 5. Espectro de Infravermelho (a) Talidomida, (b) Talidomida+Gelucire[®], (c) Talidomida+Gelucire+PVPK30, (d) Talidomida+Kolliphor[®] (TPGS), (e) Talidomida+Kolliphor[®] (TGPS) +PVPK30 76

Figura 6. Termograma obtido por DSC de Talidomida (pó) e Talidomida+Gelucire[®] (1:4). DSC associado com Microscopia acoplada a Células de Aquecimento (Hot Stage) das formulações Talidomida+Gelucire[®] (1:4) e Gelucire[®] (controle). As imagens de A - H indicam o aquecimento até o resfriamento do Gelucire[®]78

Figura7.Termograma obtido por DSC de Talidomida (pó) e Talidomida+Kolliphor[®](TPGS) (1:4). DSC associado com Microscopia acoplada a Células de Aquecimento (Hot Stage) das formulações Talidomida+ Kolliphor[®](TPGS) (1:4) e Kolliphor[®](TPGS) (controle). As imagens de A - H indicam o aquecimento até o resfriamento do Kolliphor[®](TPGS).....79

Figura 8. Termograma obtido por DSC de Talidomida (pó) e Talidomida+Gelucire[®]+PVPK30 (1:3:1). DSC associado com Microscopia acoplada a Células de Aquecimento (Hot Stage) das formulações Talidomida+Gelucire[®]+PVPK30 (1:3:1) e Gelucire[®]+PVPK30 (controle). As imagens de A - H indicam o aquecimento até o resfriamento de Gelucire[®]+PVPK30. 80

Figura 9. Termograma obtido por DSC de Talidomida (pó) e Talidomida+kolliphor[®](TPGS)+PVPK30 (1:3:1). DSC associado com Microscopia acoplada a Células de Aquecimento (Hot Stage) das formulações Talidomida+Kolliphor[®] (TPGS)+PVPK30 (1:3:1) e Kolliphor[®] (TPGS)+PVPK30 (controle). As imagens de A - H indicam o aquecimento até o resfriamento de Kolliphor[®] (TPGS)+PVPK30.....81

Figura 10. Comparativo de perfil de dissolução das formulações: Talidomida (pó); Talidomida+amido;Talidomida+Gelucire[®](1:4);Talidomida+Gelucire[®]+PVPK30(1:3:1); Talidomida+Kolliphor[®](1:4); Talidomida+Kolliphor[®]+PVPK30(1:3:1) em pH 5.5.....84

Figura 11. Comparativo de perfil de dissolução das formulações: Talidomida (pó);Talidomida+amido;Talidomida+Gelucire[®](1:4);Talidomida+Gelucire[®]+PVPK30(1:3:1);Talidomida+Kolliphor[®](1:4); Talidomida+Kolliphor[®]+PVPK30(1:3:1) em pH 1,2.....85

Figura 12. Solubilidade equilíbrio e Solubilidade cinética (supersaturação) comparativo das DS e da talidomida em tampão MES 10 mM, pH 5.5. Em excesso de 8 vezes.....87

Figura 13. Solubilidade equilíbrio e Solubilidade cinética (supersaturação) comparativo das DS e da talidomida em tampão MES 10 mM, pH 5.5. Em excesso de 32 vezes.....87

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1. Diferentes dispersões sólidas desenvolvidas e caracterizadas neste estudo..
..... 70

Tabela 2. Perfil de dissolução da talidomida em diferentes condições de pH (1.2 e 5.5) no tempo de 120 minutos e comparação do fator de f_2 das DS e do amido com a talidomida isolada. 83

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	19
OBJETIVOS.....	25
CAPÍTULO 1	
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	27
TALIDOMIDA.....	29
DISPERSÕES SÓLIDAS	35
Carreadores empregados.....	34
REFERÊNCIAS.....	41
CAPÍTULO II	
ABSTRACT.....	60
RESUMO.....	61
INTRODUÇÃO.....	62
PARTE EXPERIMENTAL.....	64
Materias e Métodos	64
<i>Materiais</i>	64
Preparação das dispersões sólidas (DS).....	65
Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	65
Difração de Raios-X.....	66
Espectroscopia de absorção na região de infravermelho (IV)	66
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	66
Microscopia acoplada a Célula de Aquecimento (<i>Hot Stage</i>).....	66
Determinação dos perfis de dissolução	67
Avaliação da solubilidade aquosa em equilíbrio	67

RESULTADOS E DISCUSSÃO	68
Obtenção e caracterização das DS de TLD.....	68
Caracterização Físico-química.....	73
Difração de Raios-X (DRX).....	73
Microscopia Eletrônica de Varredura.....	73
Espectroscopia de absorção na região de infravermelho (IV)	75
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Microscopia acoplada a Célula de Aquecimento (<i>Hot Stage</i>).....	76
Estudo de dissolução <i>in vitro</i>	82
Avaliação da solubilidade aquosa.....	85
CONCLUSÃO.....	85
AGRADECIMENTOS.....	88
REFERÊNCIAS.....	88
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93

INTRODUÇÃO

A talidomida foi introduzida no mercado farmacêutico por suas atividades sedativas e antieméticas. A correlação de seu uso com o surgimento de focomelia em recém-nascidos fez com que esse fármaco fosse retirado do mercado em alguns países. Seguindo a tendência global de reposicionamento de fármacos, muitos estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar as novas potencialidades da talidomida, explorando suas propriedades anti-inflamatórias, imunomodulatórias e antineoplásicas (Matthews; McCoy, 2003; Franks al., 2004; Teo, 2005; Melchert & List, 2007), abrindo novas possibilidades de aplicações clínicas para este fármaco.

No Brasil, a talidomida é um medicamento controlado, segundo a lista de controle especial portaria SVS/MS 344/1998. Seu uso é aprovado desde 1997 para o tratamento de eritema nodoso leproso ENL, no controle e prevenção de úlceras aftóides idiopáticas nos pacientes portadores de HIV/AIDS, bem como no tratamento de algumas doenças crônico-degenerativas (lúpus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro) (Brasil, 1997; Brasil, 2002; Brasil, 2013; Borges & Fröhlich, 2003; FUNED, 2008), e, desde 2002, para o tratamento de mieloma múltiplo refratário à quimioterapia convencional (Brasil, 2002).

Atualmente, apenas a forma farmacêutica de comprimidos de talidomida (100 mg) é distribuída no Brasil pelo Ministério da Saúde. Este medicamento é fabricado pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED), um Laboratório público do estado de Minas Gerais, localizado em Belo Horizonte (ANVISA, 2009; Funed, 2015).

Apesar de sua renovada aplicabilidade terapêutica, a absorção da talidomida a partir do trato gastrointestinal é lenta e limitada, com taxa de eliminação muitas vezes superior à de absorção, e biodisponibilidade variável, comprometendo em parte sua eficácia clínica (Teo et al., 2004). Formulado como mistura racêmica, o fármaco apresenta baixa solubilidade em água e alto grau de cristalinidade, estando suas moléculas agrupadas em arranjos cristalinos que conduzem à formação de duas formas polimórficas (Allen & Trotter, 1970; Caira, Botha, Flanangar, 1994; Reepmeyer et al., 1994; Carini et al., 2009; Silva et al., 2013). Apesar do grande número de estudos

envolvendo novas indicações de uso para a talidomida, pouco tem sido investigado no que se refere ao melhoramento de suas propriedades biofarmacêuticas.

Nesse sentido, por meio de uma parceria entre a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), o nosso grupo de pesquisa tem realizado estudos a fim de melhorar a biodisponibilidade da talidomida através da complexação com ciclodextrinas (Kratz et al., 2012) e da produção de nanoemulsões para uso parenteral (Araujo et al., 2011).

As dispersões sólidas têm se mostrado um dos processos tecnológicos mais efetivos no aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, destacando-se dentre outras técnicas por promover resultados amplamente positivos. Elas podem ser definidas como uma mistura molecular de fármaco disperso em carreadores, onde o fármaco apresenta-se normalmente no estado amorfo e se comporta conforme as propriedades físico-químicas do carreador (Leuner & Dressman, 2000; Vasconcelos et al., 2007; Newmann et al., 2011; Alam et al., 2013). Assim, o objetivo deste estudo foi desenvolver dispersões sólidas (DS) autoemulsionáveis de TLD com diferentes carreadores e avaliar o seu impacto sobre a solubilidade aquosa e dissolução do fármaco, propriedades determinantes da sua biodisponibilidade.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Desenvolver e caracterizar dispersões sólidas contendo talidomida e investigar o efeito desta estratégia sobre as propriedades biofarmacêuticas *in vitro*.

Objetivos Específicos

- Preparar dispersões sólidas obtidas pelo método de solvente contendo talidomida associada a diferentes carreadores como Gelucire® 44/14, Kolliphor® (TPGS) e PVP K30;
- Caracterizar as propriedades físicas, químicas e físico-químicas das dispersões sólidas obtidas;
- Avaliar o perfil de dissolução *in vitro* da talidomida a partir das dispersões sólidas obtidas;
- Avaliar a capacidade das dispersões sólidas promoverem uma supersaturação da talidomida em meio aquoso.

CAPÍTULO I

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

TALIDOMIDA

A talidomida foi sintetizada acidentalmente quando a indústria farmacêutica alemã Chemie Grünenthal objetivava obter pequenos peptídeos úteis na produção de novos antibióticos. Tratava-se de um produto secundário, racêmico, não peptídico, que foi reconhecido como um análogo estrutural da glutetimida. Com o perfil sedativo-hipnótico bem caracterizado e a baixa letalidade observada nos estudos clínicos em ratos, coelhos e cobaias, a talidomida começou a ser comercializada em 1957, sendo amplamente indicada como sedativo e agente antiemético, e prescrita rotineiramente para gestantes. A correlação de seu uso com o surgimento de focomelia nos filhos de gestantes que ingeriram a substância ocorreu após pouco tempo, e em 1961 a talidomida foi retirada do mercado (Oliveira et al., 1999; Lima et al., 2001; Borges & Fröhlich, 2003).

Neste curto espaço de tempo a talidomida já tinha afetado cerca de 10.000 crianças, pois foi comercializada em muitos países da Europa, África e América do Sul, especialmente no Brasil, assim como Japão, Austrália e Canadá. Já nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) não liberou a comercialização do medicamento devido ao fato de uma publicação de 1960 sugerir que o uso do fármaco por períodos prolongados poderia causar neuropatia periférica (Martínez-Frias, 2012). Assim, o FDA saiu fortalecido após o “desastre da talidomida” e introduziu a necessidade de provas científicas de eficácia e segurança dos fármacos em fase experimental antes destes serem testados em humanos (Oliveira et al., 1999).

Pouco tempo depois, em 1965, o médico israelita Jacob Sheskin prescreveu talidomida como sedativo a pacientes leprosos e observou efeitos anti-inflamatórios e imunomodulatórios, com acentuada e rápida melhora das lesões ocasionadas pelos lepromas (Sheskin, 1965; Lima et al., 2001; Penna et al., 2005; Yang et al, 2015). Desta forma, ressurgiu o interesse clínico pela talidomida, sendo que, anos mais tarde, após a confirmação de sua eficácia, a talidomida foi denominada o fármaco de escolha para o tratamento da reação hansênica tipo eritema nodoso, sendo essa sua principal aplicação atualmente. Essa indicação foi reconhecida pelo FDA em 1998, que aprovou

a comercialização de Thalomid[®], na forma de cápsulas, produzido pelo laboratório norte-americano Celgene Corporation, para tratamento do eritema nodoso hansênico (ENH), e no ano de 2006 para mieloma múltiplo (FDA, 1998; Celgene Corporation, 2015; Araújo et al., 2010; Kratz et al., 2012; FDA, 2015; Yang et al., 2015).

Além disso, outras investigações clínicas foram realizadas em pacientes com mieloma múltiplo, carcinoma renal, câncer de próstata, síndrome de rejeição em paciente com enxerto-versus-hospedeiro, úlceras aftóides idiopáticas em infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), sarcoma de Kaposi, doença de Crohn, síndrome de Behçet, histiocitose da célula de Langerhans, infiltrado linfocítico de Jessner, pioderma gangrenoso, líquen plano, nevralgia pós-herpética, eritema multiforme, abscessos intracraniais, meningite tuberculosa, sarcoidose, entre outras doenças (Combe, 2001; Eriksson et al., 2001; Matthews e McCoy, 2003; Perri & Hsu, 2003; Borges & Fröhlich, 2003; Azulay, 2004; Teo et al., 2004; Penna et al., 2005; Wu et al., 2005; Oliveira et al., 2009; Ordi-Ros & Cosiglio, 2014; Yang et al., 2015).

No Brasil, seu uso é aprovado desde 1997 para o tratamento do ENH, no controle e prevenção de úlceras aftóides idiopáticas nos pacientes portadores de HIV/AIDS, bem como no tratamento de algumas doenças crônico-degenerativas (lúpus eritematoso, doença enxerto-versus-hospedeiro) (Brasil, 2002; Brasil, 2013; ANVISA, 2015). Em 2002, foram aprovados pela ANVISA os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o uso em Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH), lúpus eritematoso sistêmico e mieloma múltiplo (Brasil, 2002; Brasil, 2013) e um ano depois foi sancionada lei nº 10651, que dispõe sobre o controle do uso da talidomida, restringindo a sua utilização e distribuição (Brasil, 2003; Brasil, 2015). Além de liberar o uso da talidomida para casos de mieloma múltiplos refratários à quimioterapia antineoplásica (Brasil, 2015), a portaria SAS nº 298/2013 atualizou os protocolos de uso da talidomida nos tratamentos de enxerto-versus-hospedeiro e mieloma múltiplo (Brasil, 2013).

Cabe ressaltar que desde o ressurgimento do uso da talidomida no Brasil, essa foi sujeita a controle especial pela portaria (SVS/MS) 344/1998, onde aparece na lista C3

(imunossupressor). A única empresa a fabricar o medicamento talidomida no Brasil, sob a forma farmacêutica de comprimidos de 100mg é a Fundação Ezequiel Dias (FUNED), no Laboratório Central de Saúde Pública de Minas Gerais (ANVISA, 2015; Funed, 2015), com vistas a atender aos Programas do Ministério da Saúde, que o distribui às Secretarias de Estado da Saúde e estas, aos municípios, no âmbito das indicações já citadas.

Nos comprimidos produzidos, a forma utilizada é a mistura racêmica. Diferenças na ação terapêutica e nos efeitos adversos entre as formas (+)-R e (-)-S (Figura 1) já foram relatadas na literatura, no entanto, o uso dos enantiômeros puros não causa melhoria nas propriedades farmacológicas ou teria evitado a ocorrência dos milhares de casos de focomelia, uma vez que as formas (+) e (-) do fármaco, quando administradas separadamente, sofrem rápida inversão *in vivo* e *in vitro* (Eriksson et al., 1998; Eriksson et al., 2001; Lima et al., 2001; Borges & Fröhlich, 2003; Matthews & McCoy, 2003; Celgene Corporation, 2015; USP Thalidomide Reference Standards, 2005). A velocidade da interconversão entre as duas formas é de 0,12 e 0,17 h⁻¹ para os enantiômeros S e R, respectivamente (Wnendt et al., 1997). Apesar da confirmada teratogenicidade associada ao enantiômero (-)-(S), atualmente as indicações farmacológicas da talidomida estão relacionadas somente a esta forma enantiomérica, demonstrando que as importantes propriedades terapêuticas prevalecem sobre o grave efeito colateral (Lima et al., 2001; Dimopoulos & Eleutherakis-Papaiakovou, 2004; Teo et al., 2004).

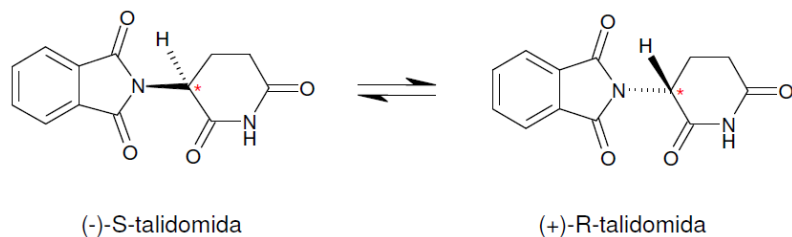


Figura 1. Estrutura química da Talidomida

O fármaco é estável em formas sólidas, mas hidrolisa espontaneamente em soluções com pH acima de 6,0, produzindo pelo menos 13 produtos de hidrólise (Schumacher et al., 1965). Estes produtos são também transformados em numerosos compostos opticamente ativos. Já foi demonstrado que a acidificação de amostras biológicas contendo talidomida (pH 4,0 - 5,5) aumenta significativamente a sua estabilidade (Eriksson et al., 2000; Teo et al., 2002 e 2004).

Com relação aos aspectos físicos, a talidomida apresenta-se na forma cristalina de 2 polimorfos, denominados α e β ou III e I. Lara-Ochoa e colaboradores (2006) descrevem ainda a existência de uma nova forma polimórfica, designada β^* , que exibiria enantiotropia com as duas formas. A existência de polimorfismo, relatada pela primeira vez há mais de vinte anos (Caira et al., 1994; Reepmeyer et al., 1994) foi alvo de estudos por pesquisadores deste Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRGS, já que poderia ter influência na biodisponibilidade, características que ainda não havia sido avaliada. Carini e colaboradores (Carini et al, 2009a) investigaram a dissolução intrínseca de diferentes lotes de talidomida, produzidos por diferentes fabricantes. Os estudos de dissolução apontaram que a escolha de uma forma polimórfica não apresenta vantagem quanto a sua melhora no perfil de dissolução. Já o efeito do polimorfismo nas propriedades de compressão do fármaco foi alvo de estudos por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difração de raio X (DRX), que demonstraram que o efeito da compactação das amostras, adicionado à trituração, resultou em pequena alteração estrutural, embora sem ocorrência de transição polimórfica durante o processo (Carini et al., 2009b). Mais

recentemente, Capra-Silva e colaboradores (Silva et al., 2013) publicaram um estudo no qual verificaram uma melhor discriminação no perfil de dissolução entre o polimorfismo α e β da talidomida a partir de um método de dissolução validado, que foi comparado ao método de dissolução padrão USP. Entretanto, a influência do polimorfismo na biodisponibilidade oral da talidomida ainda não é conhecida.

O fato é que a solubilidade em água da talidomida é bastante baixa, próxima de 50 $\mu\text{g/mL}$ para a mistura racêmica (Eriksson et al., 1995; Huang et al., 2005), o que suscita o interesse em avaliar a influência do polimorfismo na absorção oral, como citado. A absorção pelo trato gastrointestinal é lenta e a biodisponibilidade varia de 67 a 93%, com pico de concentração plasmática em 3-6 h. Após a absorção, sofre hidrólise não enzimática gerando mais de 12 diferentes metabólitos. Menos de 0,7% do fármaco é excretado na forma inalterada. Juntamente com seus metabólitos, é rapidamente eliminado na urina, com um tempo de meia-vida de aproximadamente 5h. A taxa de depuração é de 1,15 mL/min (Eriksson et al., 1998; Franks et al., 2004; Huang et al., 2005; Funed, 2015; Melchert & List, 2007).

A baixa hidrossolubilidade e absorção da talidomida impulsionaram nosso grupo de pesquisa a propor formulações que contornassem estes problemas. Uma estratégia, investigada por Kratz e colaboradores (2012), foi preparar comprimidos contendo o fármaco complexado a ciclodextrinas, com vistas a se obter um aumento da dissolução e da biodisponibilidade do fármaco. Os autores verificaram que a complexação com hidroxipropil- β -ciclodextrina, empregando-se o método de *kenading*, foi capaz de aumentar a velocidade de dissolução *in vitro* do fármaco (de $25,5 \pm 3,2\%$ para $77,3 \pm 0,1\%$ após 60 min), porém não aumentou a permeabilidade intestinal no modelo celular Caco-2. Ainda, a baixa dose de fármaco incorporada no complexo limitou a preparação dos comprimidos.

Paralelamente, Araújo e colaboradores (2011) propuseram o desenvolvimento de nanoemulsões com vistas a viabilizar a administração parenteral da talidomida a pacientes como os portadores de HIV com ulcerações no trato gastrintestinal, pacientes com doença enxerto versus hospedeiro (DECH) (baixa absorção) ou em coma. Foi

constatado durante o trabalho que a talidomida, além de possuir baixa solubilidade em água, também apresentou limitada solubilidade característica associada ao valor do log P do fármaco em diversos óleos permitidos para uso parenteral. Tal fato limitou a dose passível de incorporação nas nanoemulsões e verificou-se que o fármaco localiza-se preferencialmente na interface O/A da emulsão. Entretanto, uma simulação da farmacocinética revelou que uma infusão intravenosa de 250 mL de nanoemulsão (o que corresponde a uma dose de 25 mg) pode levar a concentrações plasmáticas terapêuticas da talidomida.

A dose diária de talidomida recomendada pelo Ministério da Saúde varia de 100mg a 400mg, de acordo com a gravidade do caso (Brasil, 2015). Nestas doses não são observados efeitos tóxicos agudos significativos e os principais efeitos adversos são sonolência, tontura, cefaleia, boca seca e constipação intestinal. Para uma dose de 200mg, obtêm-se concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) entre 1 a 2 $\mu\text{g/mL}$, com tempo para atingir a concentração máxima (T_{max}) que pode variar entre 3 a 4 horas. O tempo de latência é de aproximadamente 30 minutos e a exposição total obtida pela área sob a curva (ASC) é de 18 mg.h/L. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é de 6 horas e a depuração sistêmica aparente de 10L/h (Teo et al., 2004; Celgene Corporation, 2015).

Segundo Eriksson e colaboradores (2001), em alguns pacientes, a biodisponibilidade do fármaco estaria diminuída devido a problemas de má absorção ou absorção não linear de altas doses. Destacam-se pacientes portadores da reação enxerto-versus-hospedeiro, que apresentaram além da absorção diminuída, uma ampla variação interindividual. Nestes indivíduos, doses de até 1600 mg/dia, divididas em 4 tomadas, tiveram que ser administradas para se obter picos de concentração plasmática próximos de 5 $\mu\text{g/mL}$ (Zhou et al., 2005; Parker et al., 1995; Eriksson et al., 2001). Além disso, a dissolução lenta do fármaco no intestino devido à baixa hidrossolubilidade pode levar ao aparecimento do fenômeno de *flip-flop*, isto é, quando a velocidade de eliminação é maior que a velocidade de absorção (Eriksson et al., 2001; Teo et al., 2001; Teo et al., 2004).

DISPERSÕES SÓLIDAS

A terminologia “dispersão sólida” (DS) é descrita em vários trabalhos referindo-se a formas farmacêuticas em que o fármaco é disperso em uma matriz biologicamente inerte (carreador), geralmente com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade oral (Sethia & Squillante, 2003; Van Eerdenbrugh et al., 2009; Vo et al., 2013). Essa técnica produz uma significativa redução no tamanho da partícula do fármaco, com um aumento da uniformidade e superfície de contato, propiciando dissolução e absorção mais rápidas, além de diminuir aglomerações, agir na mudança do estado físico do fármaco, aumentar porosidade de partículas e aumentar a molhabilidade (Bikiaris et al., 2005; Vasconcelos et al., 2007; Janssens & Van de Mooter, 2009; Vo et al., 2013; Karolewicz et al., 2014).

As vantagens relacionadas às DS, quando comparadas às formulações convencionais de cápsulas e comprimidos, é de que a formulação é desintegrada na forma de partículas de tamanho inferior a 1 μm , sendo em consequência o fármaco mais facilmente dissolvido, ao passo que, em formulações convencionais, o tamanho de partícula é superior a 5 μm (Serajuddin, 1999; Bikiaris et al., 2005).

Sua preparação pode ser realizada pelo método de fusão, evaporação de solvente ou pela combinação de ambos (Sethia & Squillante, 2003; Vasconcelos et al., 2007; Alves et al., 2012; Vo et al., 2013; Zhaojie et al., 2014). Com o tempo, outros métodos passaram a ser citados, dentre eles fluido supercrítico e *spray drying* (Dhumal et al., 2009; Alves et al., 2012; Vo et al., 2013; Tran et al., 2014), que também já são comumente utilizados como métodos de obtenção de complexos de inclusão utilizando ciclodextrinas (Chauhan et al., 2005; Mandal et al., 2010; Kumar et al., 2013; Vo et al., 2013; Karolewicz et al., 2014).

O método de evaporação de solvente consiste em dissolver o carreador e o fármaco em solvente adequado (orgânico ou gás em condições supercríticas) e evaporar o solvente à temperatura fixa e pressão reduzida. A remoção do solvente resulta na supersaturação do meio seguida de precipitação dos seus constituintes; o

solvente aderido à partícula co-precipitada é removido por secagem (Dhirendra et al., 2009; Alves et al., 2014; Chen et al., 2014; Zhaojie et al., 2014; Tran et al., 2015).

Nas dispersões sólidas geralmente o fármaco encontra-se em estado amorfo e não na forma cristalina, o que influencia na dissolução, biodisponibilidade, estabilidade, entre outras propriedades (Bikiaris et al., 2005; Craig, 2002 ; Alves et al., 2012; Vo et al., 2013; Tran et al., 2014). Entretanto, o efeito da umidade sobre a estabilidade de produtos farmacêuticos em estado amorfo também é uma preocupação significativa, pois pode aumentar a mobilidade de fármacos e promover sua recristalização (Vasanthavada et al., 2004; Johari et al., 2005; Vasconcelos et al., 2007). Além disso, a maioria dos polímeros utilizados em dispersões sólidas pode absorver a umidade, o que pode resultar na separação de fases, o crescimento de cristais ou de conversão do amorfo para o estado cristalino ou de uma forma cristalina metastável para uma estrutura mais estável durante o armazenamento. Isso pode resultar em diminuição da solubilidade e taxa de dissolução (Van de Mooter et al., 2006; Karavas et al., 2007; Vasconcelos et al., 2007; Tran et al 2011; Tran et al 2014). Portanto, a exploração de sólidos amorfos requer a sua estabilização no estado sólido, para manutenção do seu desempenho *in vivo* (Pokharkar et al., 2006). As interações intermoleculares entre fármaco e carreador promovem dissolução do fármaco a partir da DS, uma vez que elas controlam o estado físico e o tamanho de partículas do fármaco na DS (Bansal et al., 2007).

A primeira geração de DS foi preparada com o emprego de carreadores cristalinos. Esses carreadores incluíam ureia e açúcares, que possuem com desvantagens a formação de DS cristalinas, que, por serem mais estáveis termodinamicamente, não liberam o fármaco com a rapidez desejada (Vasconcelos et al., 2007). Então se observou que as DS poderiam ser mais eficazes quando obtida no estado amorfo. Iniciou-se, então, a segunda geração das DS, caracterizada pela preparação de sistemas em que o fármaco encontra-se molecularmente disperso de forma irregular em um carreador amorfo (Vilhelmsen et al., 2005). Esses carreadores como polímeros hidrofílicos poderiam ser utilizados para melhorar a solubilidade e o grau de dissolução de fármacos pouco hidrossolúveis (Chiou & Riegelman, 1971).

Como exemplos, podemos citar os sintéticos, que incluem a polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG), e os derivados celulósicos naturais, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose e hidroxipropilcelulose (Cirri et al., 2004; Alves et al., 2012; Vo et al., 2013).

A terceira geração das DS se caracteriza pela adição de agentes com propriedade emulsionantes a carreadores hidrofílicos, com o objetivo de alcançar um maior grau de biodisponibilidade dos fármacos pouco solúveis e de estabilizar as DS, evitando a recristalização dos fármacos (Pouton, 2006; Vasconcelos et al., 2007; Janssens et al., 2008). Esses sistemas são capazes de reduzir o tamanho de partícula do fármaco quase a nível molecular, proporcionando uma melhor molhabilidade e dispersibilidade pelo carreador, pela formação de uma estrutura amorfa do fármaco e carreador (Karatas et al., 2005; Alves et al., 2012; Vo et al., 2013).

Como exemplo da utilização desse sistema pode-se citar o estudo realizado por Liu & Wang (2007), que utilizaram o tensoativo polissorbato 80 como terceiro componente na preparação da DS contendo ácido oleico e PVP K30, que exerceu um importante incremento na taxa de dissolução, quando comparado ao sistema bifásico contendo apenas o polímero e o fármaco. Outros agentes de superfície começaram a ser testados, tais como a fosfatidilcolina e o lauril sulfato de sódio (Joshi et al., 2004; Gohel et al., 2003), Poloxamer 188 (Rao et al., 2011), PVP K15 (Silva et al., 2010) e Lutrol (Cavallari et al., 2013). Estudos *in vivo* subsequentes com algumas destas formulações mostraram melhorias da biodisponibilidade (Joshi et al., 2004; Zhaojie et al., 2014; Caon et al., 2015).

Em suma, a dissolução do fármaco contido na DS é influenciada por vários fatores, dentre eles o método empregado na obtenção, proporção e características do carreador utilizado, pH do meio de dissolução, temperatura e características da superfície das partículas resultantes da DS (Ozkan et al., 2000). Ademais, a formulação de DS tem sido considerada um método para melhora de biodisponibilidade oral de fármacos com baixa solubilidade e a seleção de carreadores

funcionais tem sido determinante para o sucesso desta técnica (Fasinu et al., 2011; Newmann et al., 2011; Alam et al., 2013; Caon et al., 2015).

Carreadores empregados

Dentre os polímeros hidrofílicos mais relatados na literatura para a preparação das DS temos o PEG, PVP e HPMC, que são frequentemente empregados em diversas formulações farmacêuticas devido à baixa toxicidade, taxa de solidificação rápida, alta solubilidade aquosa, disponibilidade em várias massas moleculares, custo econômico e boa tolerância pelo organismo (Patel et al., 2008; Liu & Wang, 2007; Lima et al, 2011; Alves et al, 2014).

O PVP, também chamado de povidona, é um homopolímero de N-vinil-2-pirrolidona, capaz de formar ligações de hidrogênio com outras moléculas por conter grupos de elétrons doadores como nitrogênio e oxigênio (Valero et al., 2003). É um polímero altamente hidrofílico encontrado no mercado com especificações de peso molecular médio que pode variar de 2,5 a 3000 KDa, expresso com uma função do valor K. O polímero utilizado neste estudo apresenta valor de K igual a 30 com peso molecular médio equivalente a 50 KDa (Leuner & Dressman, 2000). Acima de 50 KDa, a solubilidade aquosa do PVP diminui, sendo sua viscosidade diretamente aumentada, podendo ser utilizado para liberação controlada de fármacos (Dornelas et al., 2008; Patel et al., 2008).

Em geral, a temperatura de transição vítrea do PVP é elevada e, para o PVP K30, é de 163°C. Por essa razão, o PVP tem aplicação limitada para a preparação de DS pelo método de fusão. Devido à sua boa solubilidade em uma ampla variedade de solventes orgânicos, é particularmente adequado para a preparação pelo método de solvente (Broman et al., 2001).

O PVP apresenta um anel lactâmico como parte da unidade monomérica. A alta polaridade do anel pode ser atribuída à forte estabilização de ressonância, facilitada pela geometria planar do anel, contribuindo na ligação com fármacos pouco hidrossolúveis (M) através de ligações de hidrogênio, possibilitando o processo de formação das DS (Karavas et al., 2007).

Alguns estudos tem mostrado que o PVP inibe a cristalização em dispersões sólidas. Acredita-se que o polímero ao interagir com as moléculas do fármaco, principalmente por ligações de hidrogênio, inibe a nucleação e conseqüentemente a cristalização (Ford, 1986; Taylor & Zografi, 1997, Gupta et al., 2005).

O aumento da dissolução de fármacos pouco hidrossolúveis proporcionado pelos polímeros, em geral, se dá através da maximização da estrutura porosa de uma matriz polimérica solúvel em água, como é o caso do PVP. Logo, o objetivo desse recurso é aumentar a superfície de contato do fármaco com o meio dissolutor, facilitando o processo de solubilização (Dornelas et al., 2008).

Já os Gelucires[®] são glicerídeos saturados poliglicosilados constituídos de mono-, di- e tri- glicerídeos e de mono- e di- ésteres de ácido graxo de polietilenoglicol. Quando em contato com os fluidos aquosos, essa substância forma uma fina emulsão que possibilita a solubilização da substância ativa. Além disso, suas propriedades permitem o controle da liberação do fármaco na formulação (Karatat et al., 2005; Caon et al., 2013).

Um dos principais representantes do grupo Gelucire[®], é o Gelucire[®]44/14, carreador anfifílico caracterizado por ponto de fusão 44°C e balanço hidrofílico-lipofílico de 14, que e foi considerado seguro para uso oral. Tem sido amplamente investigado o uso de Gelucire 44/14 na obtenção de dispersões sólidas, no qual foi observado aumento da biodisponibilidade de olanzapina, piroxicam, progesterona, mesilato de saquinavir, entre outros (Cavallari et al., 2013; Karatats & Bekmezci, 2013; Falconer, et al.; 2014; Caon et al., 2013; Da Fonseca et al., 2013; Kallakunta, 2013; Liu et al., 2011).

Assim como o Gelucire[®], o succinato de D- α -tocoferol polietilenoglicol 1000, mais conhecido pela abreviatura de “TPGS”, apresenta a vantagem de formar espontaneamente emulsões, facilitando a solubilização de fármacos lipofílicos quando em meio aquoso, por apresentar uma baixa concentração micelar crítica, garantindo o incremento da absorção gastrointestinal (Khoo et al., 2000; Alves et al., 2012).

O TPGS é um derivado da vitamina E que é formado por esterificação de tocoferol succinato com polietilenoglicol 1000 (Eastman Chemical Company, 1998). Apresenta um grupo polar hidrofílico de polietilenoglicol e uma cauda lipofílica, constituída de tocoferol succinato, resultando em um tensoativo de propriedades anfifílicas (EHL ~ 13) (Khoo et al., 2000; Zhang et al., 2014). O TPGS tem ponto de fusão de cerca de 38°C e a sua temperatura de degradação descrita foi de 199,3° C (Repka & McGinity, 2000; Shin & Kim, 2003; Guo et al., 2013). A partir de estudo multicêntrico, em que o TPGS era usado para tratamento da deficiência de vitamina E em crianças com colestase crônica, que foi observado que na verdade o TPGS atuava como um intensificador de absorção (Shin & Kim, 2003).

Nos últimos anos, o TPGS tem sido intensivamente aplicado no desenvolvimento de vários sistemas de liberação de fármaco. Vem sendo utilizado como promotor de absorção cutânea, emulsificante, solubilizante, aditivo, no aumento de permeação e como estabilizante (Yu et al., 1999; Dintaman et al., 1999; Shin et al., 2003; Chang et al., 2011; Zhang et al., 2012; Guo et al., 2013). Mais recentemente, pró-fármacos a base de TPGS, micelas, lipossomas, nanopartículas emulsionadas com TPGS e nanopartículas de PLGA de copolímeros baseados em TPGS, sendo investigados, com vistas a aumentar a solubilidade, permeabilidade e estabilidade da formulação (Zhang et al., 2006; Zhang et al., 2008; Prashant et al., 2010; Zhang et al., 2012).

A utilização da associação do Gelucires® e do TPGS em formulações com PVP também se mostrou eficiente na redução da taxa de cristalização, evento comum quando se utiliza carreadores com baixo ponto de fusão, sendo, contudo, o aumento da biodisponibilidade a maior vantagem oferecida por essas associações (Khoo et al., 2000; Alves et al., 2012).

Por fim, na caracterização das dispersões sólidas é importante, portanto, para avaliar a cristalinidade e as interações entre o fármaco e o carreador. Para isto, podem ser empregadas técnicas de espectrofotometria de absorção na região do infravermelho (IR), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TGA) e

microscopia eletrônica de varredura (MEV) (Dhirendra et al., 2009), além da difração de raios X (Palermo et al., 2012).

REFERÊNCIAS

ALAM M. A.; AL-JENOABI, F. I.; AL-MOHIZEA, A. M. Commercially bioavailable proprietary technologies and their marketed products. **Drug Discovery Today**, v.18, p. 936-949, 2013.

AMBIKE, A. A.; MAHADIK, K. R.; PARADKAR, A. Spray-dried amorphous solid dispersions of simvastatin, a low tg drug: *in vitro* and *in vivo* evaluations. **Pharmaceutical Research**, v. 22, p. 990–998, 2005.

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

ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. L. R.; ALBUQUERQUE, C. T.; SILVA, E. R.; VIEIRA, A. C. C.; FONTES, D. A. F.; FIGUEIREDO, C. B. M.; SOBRINHO, J. L. S.; NETO, P. J. R. Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods. **Carbohydrate Polymers**, v. 104, p. 166-174, 2014.

ANVISA. Agencia nacional de vigilância Sanitária. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/bula_talidomida.pdf>.

Acesso em 01.03.2015.

ANVISA. Agencia nacional de vigilância Sanitária. Disponível em http://talidomida-anvisa.blogspot.com.br/p/legislacao_29.html>. Acesso em 01.03.2015.

AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE, **Drug Information 2000**. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2000, p. 3446 – 3457.

ARAUJO, F. A.; KELMANN, B. V.; ARAUJO, B. V.; FINATTO, R. B.; TEIXEIRA, H. F.; KOESTER, L. S. Development and Characterization of parenteral

nanoemulsions containing thalidomide. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, p. 238-24, 2011.

AZULAY, R. D. Talidomida: Indicação em dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, p. 603-608, 2004.

BANSAL, S. S.; KAUSHAL, A. M.; BANSAL, A. K. Molecular and thermodynamic aspects of solubility advantage from solid dispersions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, p. 794-802, 2007.

BIKIARIS, D.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; STERGIOU, A.; PAVLIDOU, E.; KARAVAS, E.; KANAZE, F.; GEORGARAKIS, M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs - Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta**, v. 439, p. 58-67, 2005.

BORGES, L. G.; FRÖEHLICH, P. E. Talidomida: novas perspectivas para utilização como anti-inflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, p. 1, 2003.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Política de Saúde. Guia Para o Controle da Hanseníase. 3ª edição, Brasília; 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Gerência Técnica de Assistência Farmacêutica. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME**. 3. Ed. Brasília: DF, 2002.

Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução nº 11, 22 de março de 2011. Controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil**. 01.03.2015.

Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Portaria 354, 1999. Disponível em

http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/regimento_interno/Portaria354_010410.pdf. Acesso em 3.03.2015.

BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 222, p. 139-151, 2001.

CAON, T.; KONIG, R. A.; CRUZ, A. C. C.; CARDOSO, S. G.; CAMPOS, C. E. M.; CUFFINI, S. L.; KOESTER, L. S.; SIMOES, C. M. O. Development and physicochemical characterization of saquinavir mesylate solid dispersions using Gelucire 44/14 or PEG 4000 as carrier. **Archives of Pharmacal Research**, v. 36, p. 1113-1125, 2013.

CAIRA, M. R.; BOTHA, S. A.; FLANAGAN, D. R. Polymorphism of N-(2,6-dioxo-3- piperidyl) pthalimide (thalidomide): Structural characterization of a second monoclinic racemic modification. **Journal of Chemical Crystallography**, v. 24, 1, p. 95-99, 1994.

CARINI, J. P. **Avaliação das propriedades físico-químicas da matéria-prima talidomida com ênfase no polimorfismo e sua influência frente à dissolução e compactação**, 2007 192f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

CARINI, J. P.; PAVEL, C.; SILVA, A. P. C.; MACHADO, G.; MEXIAS, A. S.; PEREIRA, V. P.; FIALHO, S. L.; MAYORGA, P., Solid state evaluation of some thalidomide raw material. **International Journal of pharmaceuticals**, v. 372, p. 17-23, 2009a.

CARINI, J. P.; PAVEL, C.; SILVA, A. P. C.; MACHADO, G.; MEXIAS A. S.; PEREIRA, V. P.; FIALHO, S. L.; MAYORGA, P. Investigação preliminar avaliando a influencia dos processos de compactação e trituração em relação as propriedades cristalinas e polimórficas da Talidomida. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28(2), p. 226-233, 2009b.

CAVALLARI, C.; RODRIGUEZ, M. G.; TARTERINI, F.; FINI, A. Image analysis of lutrol/Gelucire/olanzapine microspheres prepared by ultrassond-assisted spray

congealing. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, p. 909-918, 2014.

Celgene Corporation. **Thalomid[®] formulary Information**. San Diego, 2014. Disponível em <<http://www.thalomid.com/default.aspx>>. Acesso em 27.02.2015

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, p. 219–230, 2005.

CHANG, Y.; CAO, Y.; ZHANG, J.; WEN, Y.; REN, Q. Purification of D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) by a temperature – modulated silica gel column chromatography: Use of Taguchi method to optimized purification conditions. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, p. 804-808, 2011.

CHEN, Y. C.; HO, H.; CHIOU, J.; SHEU, M. T. Physical and dissolution characterization of cilostazol solid dispersions prepared by hot melt granulation (HMG) and thermal adhesion granulation (TAG) methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473, p. 458-468, 2014.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. **Journal of Pharmaceutical Science**, v. 60, 9, p. 1281-1302, 1971.

CIRRI, M.; MURA, P.; RABASCO, A. M.; GINES, J. M.; MOYANO, J. R.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M. L. Characterization of ibuprofen binary and ternary dispersion with hydrophilic carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, 1, p. 65-74, 2004.

COMBE, B. Thalidomide: new indications? **Joint Bone Spine**, v. 68, p. 582-587, 2001.

CRAIG, D. Q. M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers - **International Journal of Pharmaceutical**, v. 231, p. 131–144, 2002.

- DA FONSECA, A. B.; DE GEEST, B. G.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Gelucire 44/14 based immediate release formulation for poorly water-soluble drugs. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, p. 791-798, 2013.
- DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K. Solid dispersions: a review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, 2, p. 234-246, 2009.
- DHUMAL, R. S.; BIRADAR, S. V.; AHER, S.; PARADKAR, A. R. Cefuroxime axetil solid dispersion with polyglycolized glycerides for improved stability and bioavailability. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, p. 734-751, 2009.
- DIMOPOULOS, M. A.; ELEUTHERAKIS-PAPAIAKOVOU, V. Adverse Effects of Thalidomide Administration in Patients with Neoplastic Diseases. **The American Journal of Medicine**, v. 117 (7), p. 508-515, 2004.
- DINTAMAN, J. M, SILVERMAN, J. A. Inhibition of P-glycoprotein by D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS). **Pharmaceutical Research**, v. 16, p. 1550-1556, 1999.
- DORNELAS, C. B.; RESENDE, D. K.; TAVARES, M. I. B.; CABRAL, A. S. G. L. M. Preparação e Avaliação Reacional de Nanocompósitos de PVP K-30 – Montmorilonita (Natural e Organicamente Modificada) por Difração de Raios X. **Polímero: Ciência e Tecnologia**, v. 18, (2), p. 187-192, 2008.
- ERIKSSON, T.; BJORKMAN, S.; ROTH, B.; FYGE, A.; HOGLUND, P. Stereospecific Determination, Chiral Inversion In Vitro and Pharmacokinetics in Humans of the Enantiomers of Thalidomide. **Chirality**, v. 7, p. 44 – 52, 1995.
- ERIKSSON, T.; BJORKMAN, S.; ROTH, B.; BJORK, H.; HOGLUND, P. Hydroxylated metabolites of Thalidomide: formation in vitro and in vivo in man. **Journal of Pharmaceutical Pharmacology**, v. 50, p. 1409-1416, 1998.
- ERIKSSON, T.; WALLIN, R.; HOGLUND, P.; ROTH, B.; QI, Z.; ØSTRAAT, Ø.; BJORKMAN, S. Low bioavailability of rectally administered thalidomide. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 57, p. 17, 1607-1610, 2000.

ERIKSSON, T.; BJORKMAN, S.; HOGLUND, P. Clinical Pharmacology of Thalidomide. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, p. 365-376, 2001.

FASINU, P., PILLAY, V. N., DESENDO, V. M., DU TOIT, L. C., CHOONARA, Y. E. Diverse approaches for the enhancement of oral drug bioavailability. **Biopharmarmaceutics & Drug Disposition**, v. 32, p. 185–209, 2011.

FALCONER, J. R.; WEN, J. SHOSHTARI, Z.; FARID, M.; YOUNG, S.; ANALY, R. G. Effect of supercritical carbon dioxide processing on optical crystallinity and *in vitro* release of progesterone and Gelucire 44/14 solid and semi-solid dispersion. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 23 (5), p. 477-483, 2013.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, 1998.
<<http://www.fda.gov/Safety/SafetyofSpecificProducts/ucm180604.htm> >. Acesso em 20.06.2008.

FDA.U.S. Food and Drug administration. Department of Health e Human Service, Silver Spring MD.
<<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=THALOMID&CFID=7325991&CFTOKEN=605ac16f99f8df36-64FA30F0-5056-994B-8A5BDAABC0EC2BC1>> Acesso em 26.02.2015.

FORD, J. L. The current status of solid dispersion. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 55, p. 244-248, 1980.

FRANKS, M. E.; MACPHERSON, G. R.; FIGG, W. D. Thalidomide. **The Lancet**, v. 363, p. 1802-1811, 2004.

FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS (FUNED). **Bula: Talidomida**. Belo Horizonte, 2015. Disponível em
<http://www.funed.mg.gov.br/produtos_servicos/medicamentos/bulas/pdf/Bula-FUNED%20Talidomida-pdf.pdf>. Acesso em 26.02.2015.

GUO, Y.; LUO, J.; TAN, S.; OTIENO, B. O.; ZHANG, Z. The applications of Vitamin E TPGS in drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, p. 175-186, 2013.

GUPTA P.; THILAGAVATHI, R.; CHAKRABORTI, A. K.; BANSAL, A. K. Role of molecular interaction in stability of celecoxib – PVP amorphous systems. **Molecular Pharmaceutics**, v. 2, p. 384 – 391, 2005.

HUANG, Y. J.; LIAO, J. F.; TSAI, T. H. Concurrent determination of Thalidomide in rat blood, brain and bile using multiple micro dialysis couplet to liquid chromatography. **Biomedical Chromatography**, v. 19, p. 488-493, 2005.

JANSSENS, S.; DENIVELLE, S.; ROMBAUT, P.; MOOTER, P. G. Influence of polyethylene glycol chain length on compatibility and release characteristics of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethylene glycol/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, p. 203–10, 2008.

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

JOHARI, G. P. et al. Dielectric studies of molecular motions in amorphous solid and ultraviscous acetaminophen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 94, p. 2207–2223, 2005.

KALLAKUNTA, V. R.; EEDARA, B. B.; JUKANTI, R.; AJMEERA, R. K.; BANDARI, S. A Gelucire 44/14 and labrasol based solid self emulsifying drug delivery system: Formulation and evaluation. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 43, p. 185–196, 2013.

KARATAS, A.; YÜKSEL, N.; BAYKARA, T. Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using Gelucire 44/14 and labrasol. **II Farm**, v. 60, 9, p. 777–82, 2005.

KARATAS, A.; BEKMEZCI, S. Evaluation and enhancement of physical stability of semi-solid dispersions containing piroxicam into hard gelatin capsules. **Acta Poloniae Pharmaceutics Drug Research**, v. 70, 5, p. 883-897, 2013.

KARAVAS E.; GEORGARAKIS M.; DOCOSLIS A.; BIKIARIS D. Combining SEM, TEM, and micro-Raman techniques to differentiate between the amorphous molecular level Dispersions and nanodispersions of a poorly water-soluble drug within a polymer matrix. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 340, p. 76–83, 2007.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; SIGALAS, M. P.; AVGOUSTAKIS, K.; BIKIARIS, D. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug–polymer interactions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, 3, p. 334-347, 2007.

KAROLEWICZ, B.; GAJDA, M.; OWCZAREK, A.; PLUTA, J.; GÓRNIAK, A. Physicochemical and dissolution studies of simvastatin solid dispersion with Pluronic F127. **Pharmazie**, v. 69, p. 589-594, 2014.

KHOO, S. M.; PORTER, C. J. H.; CHARMAN, W. N. The formulation of halofantrine as either non-solubilising PEG 6000 or solubilising lipid based solid dispersions: physical stability and absolute bioavailability assessment. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 205, p. 65–78, 2000.

KRATZ, J. M.; TEIXEIRA, M. R.; FERRONATO, K.; TEIXEIRA, H. F.; KOESTER, L. S.; SIMÕES, C. M. O. Preparation, Characterization, and In Vitro Intestinal Permeability Evaluation of Thalidomide-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrina Complexes. **Pharmaceutical Science & Technology**, v.13, 1, 2012.

KUMAR, S.; BHARGAVA, D.; THAKKAR, A.; ARORA, S. Drug Carrier Systems for solubility enhancement of BCS Class II Drugs: A Critical Review. **Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 30, 3, p. 217-256, 2013.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 47-60, 2000.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. O renascimento de um fármaco: Talidomida. **Química Nova**, v. 24, 5, p. 683-688, 2001.

LIMA, A. A.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; SILVA, J. L.; CORRÊA-JÚNIOR, R. A.; LYRA, M. A.; SANTOS, F. L, et al. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benznidazole solubility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, p. 2443–2451, 2011.

LIU, L.; WANG, X. Improved Dissolution of Oleanolic Acid with Ternary Solid Dispersions. **Pharmaceutical Science & Technology**, v. 8, 4, p. E1-E5, 2007.

LIU, R.; LIU, Z.; ZHANG, C.; ZHANG, B. Gelucire 44/14 as a novel absorption enhancer for drugs with different hydrophilicities: In vitro and in vivo improvement on transcorneal permeation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, p. 3186–3195, 2011.

MANDAL, D.; OJHA, P. K.; NANDY, B. C.; GHOSH, L. K. Effect of carriers on solid dispersions of simvastatin (Sim): physico-chemical characterizations and dissolution studies. **Der Pharmacia Lettre**, v. 2, p. 47–56, 2010.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L. Talidomida: 50 años después. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v. 139, 1, p. 25-32, 2012.

MATTHEWS, S. J.; MCCOY, C. Thalidomide: a review of approved and investigational uses. **Clinical Therapeutics**, v. 25, p. 342-92, 2003.

MELCHERT, M.; LIST, A. The thalidomide saga. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, p. 1489-1499, 2007.

MORGAN, G. J.; DAVIES, F. E. Role of thalidomide in the treatment of patients with multiple myeloma. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 88, p. S14-S22, 2013.

- NEWMANN, A.; KNIPP, G.; ZOGRAFI, G. Assessing the Performance of Amorphous Solid Dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, p. 1355-77, 2011.
- OLIVEIRA, A. M.; DURVANEI, A. M.; MELTZGER, M.; LINARDI, C.; GIORGI, R. R.; MOURA, F.; MARTINEZ, G. A.; BYDLOWSKI, S. P.; NOVAK, E. M. Thalidomide treatment down-regulates SDF-1 α and CXCR4 expression in multiple myeloma patients. **Leukemia Research**, v. 33, p. 970-973, 2009.
- OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z. & SOUZA, A. C. M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, 1, p. 99-112, 1999.
- ORDI-ROS, J.; COSIGLIO, F. J. Indicaciones terapéuticas actuales de la Talidomida y la lenalidomida. **Medicina Clinica (Barcelona)**, v. 142, 8, p. 360-364, 2014.
- OZKAN, Y.; DOGANAY, N.; DIKMEN, N.; ISIMER, A. Enhanced release of solid dispersions of etodolac in polyethylene glycol. **Fármaco**, v. 55, p. 433-438, 2000.
- PALERMO, R. N.; ANDERSON, C. A.; DRENNEN, J. K. Review: use of thermal, diffraction, and vibrational analytical methods to determine mechanisms of solid dispersion stability. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 7, p. 2-12, 2012.
- PARKER, P. M.; CHAO, N.; NADEMANEE, A.; O'DONNELL, M. R.; SCHMIDT, G. M.; SNYDER, D. S.; STEIN, A. S.; SMITH, E. P.; MOLINA, A.; STEPAN, D. E.; KASHYAP, A.; PLANAS, I.; SPIELBERGER, R.; SOMLO, G.; MARGOLIN, K.; ZWINGENBERGER, K.; WILSMAN, K.; NEGRIN, R. S.; LONG, G. D. Thalidomide as salvage therapy for chronicgraft-versus-host disease. **Blood**, v. 86, 9, p. 3604-3609 1995.
- PATEL, R. P.; PATEL, D. J.; BHIMANI, D. B.; PATEL, J. K. Physicochemical Characterization and Dissolution Study of Solid Dispersions of Furosemide with Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone K-30. **Dissolutions Technologies**, v. 15(3), p. 17-25, 2008.

PENNA, G. O.; MARTELLI, C. M. T.; STEFANI, M. M. A.; MACEDO, V. O.; MAROJA, M. F.; CHAUL, A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 80, 5, p. 511-522, 2005.

PERRI, A. J.; HSU, H. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. **Dermatology Online Journal**, v. 9, p. 5, 2003.

POKHARKAR, V. B. *et al.* Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. **Powder Technology**, v. 167, p. 20–25, 2006.

POUTON, C.W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulations classification system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, p. 278–287, 2006.

PRASHANT, C.; DIPAK, M.; YANG, C. T.; CHUANG, K. H.; JUN, D.; FENG, S. S. Superparamagnetic iron oxide - loaded poly (lactic acid)-D-alpha-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate copolymer nanoparticles as MRI contrast agent. **Biomaterials**, v. 31, p. 5588-5597, 2010.

RAO, M.; MANDAGE, Y.; KHOLE, I.; MUNJAPARA, G. Characterization of solid dispersions of simvastatin with PVP K30 and Poloxamer 188. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 45, p. 146–152, 2011.

REEPMAYER, J. C.; RHODES, M. O.; COX, D. C.; SILVERTON, J. V. Characterization and crystal structure of two polymorphic forms of racemic thalidomide. **Journal of the Chemical Society**, v. 2, 9, p. 2063-2067, 1994.

REPKA, M. A.; MCGINITY, J. W. Influence of TPGS on the properties of hydrophilic films produced by hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 202, p. 63-70, 2000.

SHIN, S. C.; KIM, J. Physicochemical characterization of solid dispersion of furosemide with TPGS. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 251, p. 79-84, 2003.

- SCHUMACHER, H.; SMITH, R. L.; WILLIAMS, R. T. The metabolism of thalidomide: the fate of thalidomide and some of its hydrolysis products in various species. **British Journal of Pharmacology**, v. 25, 2, p. 338-351, 1965.
- SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, p. 1058-1066, 1999.
- SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 20, 2 e 3, p. 215-247, 2003.
- SHESKIN, J. Thalidomide in the Treatment of Leprae Reaction. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 6, 3, p. 303 – 306, 1965.
- SILVA, T. D.; ARANTES, V. T.; RESENDE, J. A. L. C.; SPEZIALI, N. L.; DE OLIVEIRA, R. B.; VIANNA-SOARES C. D. Preparation and characterization of solid dispersion of simvastatin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, p. 1348–1355, 2010.
- SILVA, A. P. C.; MENEGHINI, L. Z.; BAJERSKI, L.; CARINI, J. P.; FIALHO, S. L.; MAYORGA, P.; FROEHLICH, P. E. Discriminatory dissolution test for tablets containing α - and β -thalidomide polymorphs. **Dissolution Technologies**, v. 20, p. 19-25, 2013.
- TAYLOR, L. S.; ZOGRAFI, G. Spectroscopic Characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersion. **Pharmaceutical Research**, v. 14, p. 1691 – 1698, 1997.
- TEO, S. K.; CHANDULA, R. S.; HARDEN, J. L.; STIRLING, D. I.; THOMAS, S. D. Sensitive and rapid method for the determination of thalidomide in human plasma and semen using solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 767, 1, p. 145-151, 2002.

TEO, S. K.; RESZTAK, K. E.; SCHEFFLER, M. A.; KOOK, K. A.; ZELDIS, J. B.; STIRLING, D. I, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. **Microbes and Infection**, v. 4, p. 1193-1202, 2002.

TEO, S. K.; COLBURN, W. A.; TRACEWELL, W. G.; KOKK, K. A.; STIRLING, D. I.; JAWORSKY, M. S.; SCHEFFLER, M. A.; THOMAS, S. D.; LASKIN, O. L. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, 5, p. 311-327, 2004.

TRAN, H. T. T.; PARK J. B.; HONG, K. H.; CHOI, H. G.; HAN, H. K.; LEE, J.; OH, K. T.; LEE, B. J. Preparation and characterization of pH-independent sustained release tablet containing solid dispersion granules of a poorly water-soluble drug. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 415, p. 83–88, 2011.

TRAN, T. H.; PARK, C.; KANG, T.; PARK, Y. J.; OH, E.; LEE, B. J. Micromeritic properties and instrumental analysis of physical mixtures and solid dispersion with adsorbent containing losartan: Comparison of dissolution – differentiating factors. **Powder Technology**, v. 272, p. 269-275, 2014.

USP. THALIDOMIDE REFERENCER STANDARDS. United States Pharmacopoeia. Disponível em <<http://www.usp.org/pdf/EM/referenceStandards/msds/1652500.pdf>>. Acesso em 21.02.2015.

VALERO, M.; PÉREZ-REVUELTA, B. I.; RODRÍGUEZ, L. J. Effect of PVP K-25 on the formation of the naproxen: β -ciclodextrina complex. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 253, p. 97–110, 2003.

VAN DEN MOOTER, G. et al. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 316, p. 1–6, 2006.

VAN EERDENBRUGH, B.; VAN SPEYBROECK, M.; MOLS, R.; HOUTHOOFD, K.; MARTENS, J. A.; FROYEN, L.; VAN HUMBEECK, J.; AUGUSTIJNS, P.; VAN DEN MOOTER, G. Itraconazole/TPGS/Aerosil[®] 200 solid dispersion

Characterization, physical stability and in vivo performance. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38, p. 270-278, 2009.

VASATHAVADA, M.; TONG, W. Q.; JOSHI, Y.; KISLALIOGLU, M. S. Phase behavior of amorphous molecular dispersions I: Determination of the degree and mechanism of solid solubility. **Pharmaceutical Research**, v. 21, p. 1598-1606, 2004.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12(23-24), p. 1068-75, 2007.

VILHELMSSEN, T.; ELIASSEN, H.; SCHAEFER, T. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 303, p. 132–42, 2005.

VO, C. L. N.; PARK, C.; LEE, B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersion containing poorly water-soluble drugs. **European Journal pharmaceuticals and biopharmaceutics**, 2013.

WANG, X. et al. Solid state characteristics of ternary solid Dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 303, p. 54–61, 2005.

WNENDT, S.; ZWINGENBERGER, K. Thalidomide's chirality. **Nature**, v. 385, p. 303-30, 1997.

WU, J. J.; HUANG, D. B.; PANG, P. R.; HSU, S.; TYRING, S. K. I. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side effects. **British Journal of Dermatology**, v. 153, p. 254-73, 2005.

YANG, C. S.; KIM, C.; ANTAYA, R. Review of thalidomide use in the pediatric population. Review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2015.

YU, L.; BRIDGERS, A.; POLLI, J.; VICKERS, A.; LONG, S.; ROY, A, et al. Vitamin E-TPGS increases absorption flux of an HIV protease inhibitor by enhancing its solubility and permeability. **Pharmaceutical Research**, v. 16, p. 1812-1817, 1999.

ZHANG, Z. P.; FENG, S. S. Nanoparticles of poly(lactide)/vitamin E TPGS copolymer for cancer chemotherapy: synthesis, formulation, characterization and in vitro drug release. **Biomaterials**, v. 27, p. 262 – 270, 2006.

ZHANG, Z. P.; LEE, S. H.; GAN, C. W.; FENG, S. S. In vitro and in vivo investigation on PLATPGS nanoparticles for controlled and sustained small molecule chemotherapy. **Pharmaceutical Research**, v. 25, p. 1925-1935, 2008.

ZHANG, Z.; TAN, S.; FENG, S. S. Vitamin E TPGS as a molecular biomaterial for drug delivery. **Biomaterials**, v. 33, p. 4889-4906, 2012.

ZHANG, Z.; CHEN, Y.; DENG, J.; JIA, X.; ZHOU, J.; LV, H. Solid dispersion of berberine-phospholipid complex/TPGS 1000/SiO₂: preparation, characterization and in vivo studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v 465, p. 306-316, 2014.

ZHAOJIE, M.; MING, Z.; SHENGNAN, W.; XIAOJIA, B.; HATCH, G. M.; JINGKAI, G.; LI, C., Amorphous solid dispersion of berberine with absorption enhancer demonstrates a remarkable hypoglycemic effect via improving its bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 467, p. 50-59, 2014.

ZHOU, S.; LI, Y.; KESTELL, P.; SCHAFER, P.; CHAN, E.; PAXTON, J. W. Transport of thalidomide by the human intestinal Caco-2 monolayers. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 30, 1-2, p. 49-61, 2005.

CAPÍTULO II

Dispersões sólidas contendo talidomida: desenvolvimento, caracterização e
avaliação das propriedades biofarmacêuticas *in vitro*

Silvana A. Barea^a, Cristiane Mattos^a, Rafael N. Pereira^b, Claudia M. O. Simões^b,
Jadel M. Kratz^b e Letícia S. Koester^{a,*}

O texto completo do capítulo 2, que no texto integral da dissertação apresentada ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 59 a 91, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para a publicação em periódico científico. Consta da descrição do desenvolvimento das dispersões sólidas autoemulsionáveis contendo talidomida associada a diferentes carreadores pelo método de evaporação do solvente. As análises físicas (microscopia eletrônica de varredura, difração de raio X e calorimetria acoplada à microscopia) revelaram a formação de dispersões semicristalinas e a avaliação da solubilidade e dissolução demonstrou uma melhora das propriedades biofarmacêuticas do fármaco via dispersões sólida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Por meio deste trabalho foi possível demonstrar a viabilidade de produção de dispersões sólidas de talidomida, pelo método de evaporação de solvente, empregando-se carreadores autoemulsionáveis Gelucire[®] e Kolliphor[®] (TPGS) na presença ou não de PVP K30;
- A microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios X (DRX), e calorimetria exploratória diferencial (DSC) acoplada a células de aquecimento (*hot Stage*) mostraram a formação de dispersões sólidas semicristalinas de talidomida;
- As análises por infravermelho (IV) e difração de raio X (DRX) confirmaram que a forma polimórfica da fração cristalina remanescente da talidomida nas dispersões sólidas é principalmente composta pela forma α , sendo que a matéria-prima é composta por uma mistura de β e α ;
- O conjunto das análises sugere um grau de amorfização maior, mas não total, para as formulações contendo Gelucire, comparada as contendo TPGS;
- A espectroscopia no infravermelho (FTIR) sugere a ocorrência de interações entre PVP K30 e talidomida;
- A dissolução *in vitro* da talidomida a partir de todas as DS foi melhorada quando comparada à talidomida isolada e ao controle (TLD+amido), em que o pH não parece exercer influência no perfil de dissolução do fármaco;
- Na avaliação de solubilidade aquosa aparente da talidomida, as DS mostraram um aumento na solubilidade cinética e em equilíbrio do fármaco isolado. Porém, o efeito de supersaturação proporcionado foi considerado saturável, uma vez que os incrementos obtidos não foram proporcionais ao excesso de fármaco utilizado nos experimentos;

- O uso de DS, pelo método de evaporação de solvente, a partir de carreadores autoemulsionáveis Gelucire[®] ou Kolliphor[®] (TPGS) na presença ou não de PVP K30, melhoraram as propriedades biofarmacêuticas da talidomida.