

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

AMANDA OLIVEIRA PORFÍRIO

**TERMOEXTRUSÃO DE MATERIAIS VOLÁTEIS, INSTÁVEIS E  
CICLODEXTRINAS: UMA REVISÃO SOBRE PROCESSO E  
FORMULAÇÃO**

GOIÂNIA, GO  
2021

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR  
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE  
GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC nº 1204/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

**1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG):**

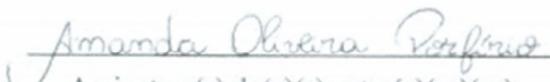
Nome(s) completo(s) do(a)s autor(a)(es)(as): Amanda Oliveira Porfírio

Título do trabalho: Termoextrusão de materiais voláteis, instáveis e ciclodextrinas: uma revisão sobre processo e formulação

**2. Informações de acesso ao documento:**

Concorda com a liberação total do documento  SIM  NÃO

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF do TCCG.

  
Assinatura(s) do(a)s autor(a)(es)(as)

Ciente e de acordo:

  
Assinatura do(a) orientador(a)2

Data: 10 / 06 / 2021

1 Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)s autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

2 As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.

AMANDA OLIVEIRA PORFÍRIO

**TERMOEXTRUSÃO DE MATERIAIS VOLÁTEIS, INSTÁVEIS E  
CICLODEXTRINAS: UMA REVISÃO SOBRE PROCESSO E  
FORMULAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto.

GOIÂNIA, GO

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Porfírio, Amanda Oliveira

Termoextrusão de materiais voláteis, instáveis e ciclodextrinas: uma revisão sobre processo e formulação [manuscrito] / Amanda Oliveira Porfírio. - 2021.

29 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2021.

Bibliografia.

Inclui siglas, lista de figuras.

1. Termoextrusão. 2. Ciclodextrinas. 3. Óleos essenciais. 4. Complexos de inclusão. 5. Materiais termolábeis. I. Marreto, Ricardo Neves, orient. II. Título.

CDU 615.1



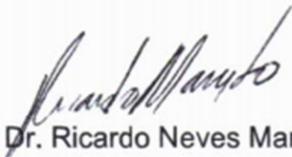
AMANDA OLIVEIRA PORFÍRIO

**TERMOEXTRUSÃO DE MATERIAIS VOLÁTEIS, INSTÁVEIS E  
CICLODEXTRINAS: UMA REVISÃO SOBRE PROCESSO E  
FORMULAÇÃO**

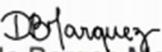
Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para a obtenção de grau de  
Bacharel em Farmácia à Faculdade de  
Farmácia da Universidade Federal de Goiás

Data da aprovação: 26/05/2021

Membros da Banca:

  
Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto  
Orientador  
Farmacêutico  
Universidade Federal de Goiás

  
M.Sc. Anna Paula Krawczyk Santos  
Farmacêutica  
Universidade Federal de Goiás

  
M.Sc. Daniela Borges Marquez Barbosa  
Farmacêutica  
Universidade Federal de Goiás

## RESUMO

O emprego da tecnologia de termoextrusão na produção de complexos de inclusão de ciclodextrinas com óleos essenciais ainda não foi relatado na literatura científica, apesar de seu potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos em escala industrial. Nesse contexto, o objetivo da presente revisão foi discutir trabalhos recentes sobre a complexação de fármacos com ciclodextrinas e sobre o processamento de compostos voláteis por termoextrusão, no intuito de fundamentar trabalhos futuros que tratem da associação destas abordagens. Buscas em bases de dados foram realizadas a fim de compilar artigos relacionados à (1) aspectos básicos sobre o processo de termoextrusão; (2) preparo e usos de complexos de inclusão de fármacos com ciclodextrinas; (3) obtenção de complexos de inclusão por termoextrusão e (4) processamento de materiais termolábeis e voláteis por termoextrusão. A análise dos artigos apresentados mostrou que, até o presente momento, existe um número reduzido de trabalhos sobre a complexação de fármacos com ciclodextrinas por termoextrusão. Similarmente, verificou-se o reduzido número de estudos sobre o processamento de materiais voláteis/ termolábeis por esta técnica. A análise dos estudos existentes, mostrou a viabilidade da termoextrusão no processamento de materiais instáveis e na complexação de fármacos cristalinos com ciclodextrinas. Adicionalmente, observou-se que o sucesso destas aplicações depende da escolha apropriada da formulação e das condições de processamento. Nesse contexto, foi possível concluir que o emprego de tempo e de recursos humanos e materiais voltados à investigação da complexação de materiais voláteis com ciclodextrinas, por termoextrusão, é necessário e tem potencial para ampliar as aplicações desta importante técnica na indústria farmacêutica.

**Palavras-chave:** Termoextrusão. Ciclodextrinas. Óleos essenciais. Complexos de inclusão. Materiais termolábeis.

## ABSTRACT

The use of hot-melt extrusion technology in the manufacturing of cyclodextrin inclusion complexes with essential oils has not yet been reported in the literature, despite its potential for the development of innovative medicines in industrial scale. In this sense, the aim of the present work is to discuss recent studies about drug complexation with cyclodextrins by hot melt extrusion, as well as the processing of labile and volatile materials using this technique, with a view of providing a proper basis for future works on the association of these approaches. Several studies have been compiled on (1) basic aspects about the hot melt extrusion process; (2) preparation and uses of drug-cyclodextrin inclusion complexes; (3) preparation of inclusion process by hot melt extrusion; and (4) processing of thermolabile and volatile materials by hot melt extrusion. The analysis of the literature data showed that, until now, there is only a small number of studies concerning the preparation of inclusion complexes by hot melt extrusion. Similarly, the processing of labile/ volatile materials using this technique has been poorly reported. Additionally, it was noted that the successful use of hot melt extrusion for preparing inclusion complexes and solid dispersions containing labile materials mostly depends on the proper choice of formulation and processing conditions. Based on these findings, it can be concluded that time, human and material resources should be applied to make feasible future investigations about the inclusion complexation of volatile compounds with cyclodextrins by hot melt extrusion in order to extending the applications of this advantageous technology in the pharmaceutical industry.

**Keywords:** Hot-melt extrusion. Cyclodextrins. Essential oils. Inclusion complexes. Thermolabile materials.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática de uma extrusora de rosca .....	13
Figura 2 – Representação esquemática do processo de termoextrusão por uma Extrusora Rosca Dupla.....	14
Figura 3 – Representação esquemática de uma Extrusora Rosca Simples e uma Extrusora Rosca Dupla.....	15
Figura 4 – Representação esquemática da estrutura química (a) e do formato (b) de uma ciclodextrina .....	18
Figura 5 – Representação esquemática de um Complexo de Inclusão de uma doxorubicina com $\gamma$ -ciclodextrina .....	19

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>TERMOEXTRUSÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>COMPLEXOS DE INCLUSÃO .....</b>	<b>17</b>
4.1	COMPLEXOS DE INCLUSÃO POR TERMOEXTRUSÃO.....	20
<b>5</b>	<b>PROCESSANDO MATERIAIS VOLÁTEIS E/OU TERMOLÁBEIS POR TERMOEXTRUSÃO .....</b>	<b>22</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>26</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A termoextrusão é um processo que consiste no bombeamento de materiais termoplásticos pela ação de uma rosca sem fim posicionada no interior de um cilindro aquecido. O material é transportado até uma das extremidades do cilindro, onde normalmente está posicionada uma matriz, que determina a forma e a dimensão do produto extrusado (CROWLEY et al., 2007).

Essa técnica foi introduzida há mais de 100 anos nas indústrias de plásticos, para fabricação de isolamento polimérico para fios. Atualmente, grande parte dos produtos plásticos são feitos a partir desse processo, que também passou a ser empregado nas indústrias de alimentos, com o objetivo de melhorar os sabores e mascarar aromas desagradáveis (CROWLEY et al., 2007; TACKENBERG et al., 2015a; TACKENBERG et al., 2015b). Entretanto, apenas nas últimas décadas, estudos sobre as aplicações da termoextrusão na indústria farmacêutica foram realizados e demonstraram sua viabilidade e utilidade no mascaramento de sabor, na formação de sistemas de liberação controlada e no aumento de solubilidade de fármacos poucos solúveis (CROWLEY et al., 2007; HUANG et al., 2017).

A termoextrusão apresenta algumas limitações, causadas, por exemplo, pelo uso de temperaturas elevadas e pela aplicação de forças de cisalhamento, que separadas ou em conjunto, podem causar degradação de determinados componentes presentes na formulação (CROWLEY et al., 2007; HUANG et al., 2017; REPKA et al., 2007).

Dentre os inúmeros compostos com atividades biológicas de interesse para saúde humana e animal, pode-se destacar os óleos essenciais. Em decorrência às suas propriedades bactericidas e fungicidas, o uso dos óleos essenciais em produtos farmacêuticos e alimentícios está cada vez mais difundido como alternativa aos produtos químicos, no intuito de proteger o equilíbrio ecológico. Entretanto, o emprego desses materiais na termoextrusão é desafiador, em razão da sua natureza líquida e da sua elevada volatilidade (BAKKALI, et al. 2008; HUANG et al., 2017; TACKENBERG et al., 2015a). Esses materiais são líquidos lipofílicos, o que dificulta e restringe seu uso como medicamento. Além disso, os óleos essenciais são sensíveis à temperatura (BAKKALI, et al. 2008; CROWLEY et al., 2007; TACKENBERG et al., 2015a; TACKENBERG et al., 2015b).

Uma das alternativas para transformar os óleos essenciais em sólidos estáveis é a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas. As ciclodextrinas são compostos orgânicos cíclicos que possuem de seis a oito unidades de glicopiranoose, unidas através de ligações  $\alpha$ -1,4- glicosídicas, que culminam em um arranjo estrutural de formato toroidal, isto é, como um cone truncado, o qual apresenta uma cavidade central de natureza lipofílica e uma superfície externa hidrofílica. A partir do seu formato e estrutura molecular únicos, as ciclodextrinas possuem a capacidade de incluir moléculas lipofílicas em suas cavidades e, por conseguinte, possibilitam, a melhora da solubilidade aparente de compostos pouco solúveis em água (JAMBHEKAR; BREEN, 2016a; KURKOV; LOFTSSON, 2013; THIRY, J. et al., 2017).

De modo geral, tanto as ciclodextrinas naturais mais comuns ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodextrinas), quanto os derivados semissintéticos destas (hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD), hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina (HP $\gamma$ CD), e a sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina (SBE $\beta$ CD), dentre outras), não são tóxicas quando administradas por via oral, sendo que algumas delas, por exemplo, a  $\alpha$ -ciclodextrina, a HP $\beta$ CD e a HP $\gamma$ CD, podem ser administradas por via parenteral. Atualmente, as ciclodextrinas são encontradas em diversos produtos farmacêuticos, até mesmo em formulações injetáveis, as quais possuem requisitos rígidos em relação à tolerância por humanos (JAMBHEKAR; BREEN, 2016a; JAMBHEKAR; BREEN, 2016b; KURKOV; LOFTSSON, 2013).

Além disso, as ciclodextrinas são consideradas excipientes farmacêuticos inovadores, visto que dispõem de propriedades carreadoras notáveis. Além da melhora da solubilidade, a inclusão de fármacos nas ciclodextrinas pode aumentar a biodisponibilidade, mascarar seu sabor desagradável, assim como estabilizá-los contra a degradação luminosa, térmica e oxidativa (JAMBHEKAR; BREEN, 2016a; KURKOV; LOFTSSON, 2013; THIRY et al., 2017).

O processo de formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas pode ser realizado usando diferentes métodos, dentre eles: a preparação de solução ou suspensão seguida por secagem por pulverização, liofilização ou precipitação do co-solvente; método do fluido supercrítico ou método da pasta; e nas últimas décadas, vem sendo aplicado também o método de termoextrusão (THIRY et al., 2017). Este último, apesar de ser recentemente estudado e pouco investigado, quando comparado aos métodos tradicionais, apresenta diversas vantagens do ponto de vista industrial, como a fabricação mais rápida e eficiente e a eliminação de solventes no

processamento, sendo este um fator responsável pelo baixo custo operacional do método e que torna o processo *eco-friendly* (CROWLEY et al., 2007; REPKA et al., 2007; THIRY et al., 2017).

Em um estudo realizado por Liu, Zhang e McGinity (2001), observou-se uma melhoria da reprodutibilidade de liberação modificada do cloridrato de fenilpropanolamina nos comprimidos fabricados pela termoextrusão em comparação aos comprimidos de mesma composição, mas produzidos pelo método de granulação à quente de alto cisalhamento.

Alguns trabalhos envolvendo o uso de ciclodextrinas no processo de termoextrusão também foram publicados nas últimas décadas. Fukuda et al. (2008), por exemplo, relataram o aumento da solubilidade e da taxa de dissolução do fármaco cetoprofeno (classe II do Sistema de Classificação biofarmacêutica, SCB) a partir de extrusados contendo  $\beta$ -ciclodextrina ou SBE $\beta$ CD. Yano e Kleinebudde (2010), por sua vez, demonstraram a melhoria da dissolução da indometacina (classe II do SCB) por meio da utilização de HP $\beta$ CD no processo de termoextrusão.

Ademais, estudos foram realizados baseando-se no emprego de polímeros na termoextrusão. Young et al. (2005) relataram o emprego da tecnologia de termoextrusão como sendo eficaz na produção de sistemas matriciais de liberação controlada baseados em polímero acrílico. Nakamichi et al. (2001), por outro lado, desenvolveram sistemas flutuantes de liberação sustentada contendo cloridrato de nicardipina e acetosuccinato de hidroxipropilmetilcelulose. O caráter flutuante foi conferido pela presença de poros pequenos e uniformes obtidos tanto pelas elevadas pressões geradas pela rosca da extrusora, quanto pelo ajuste das temperaturas empregadas no processamento. Assim, os autores conseguiram produzir uma forma de liberação sustentada flutuante que permaneceu por até 6 horas no estômago.

Por fim, apesar de todas as pesquisas existentes sobre o processo de termoextrusão, não existem relatos envolvendo o processamento conjunto de ciclodextrinas e óleos essenciais. No intuito de fomentar o emprego da termoextrusão para a formação de complexos de inclusão com óleos essenciais, a presente revisão abordará a complexação de fármacos com ciclodextrinas por termoextrusão e o processamento de compostos voláteis ou instáveis por essa técnica.

## 2 METODOLOGIA

As revisões narrativas são trabalhos que objetivam a descrição e análise de dados da literatura científica a respeito de um determinado tema. Esse tipo de revisão possibilita realizar discussões sobre o assunto, levantamento de questões, além de contribuir na aquisição e atualização dos conhecimentos sobre um tema específico em um pequeno espaço de tempo (ROTHER, 2007).

A questão norteadora do presente estudo foi “*O que a literatura científica existente traz para sustentar futuros trabalhos sobre o desenvolvimento de complexos de inclusão de ciclodextrinas com óleos essenciais por meio do uso da tecnologia de termoextrusão?*”. Para respondê-la, delineou-se os seguintes objetivos: (1) pesquisar sobre o método de termoextrusão (2) revisar literatura sobre os complexos de inclusão das ciclodextrinas com fármacos (3) descrever estudos sobre o preparo de complexos de inclusão por termoextrusão e (4) discutir trabalhos sobre o processamento de materiais instáveis, como os óleos essenciais, por termoextrusão.

O processo de coleta de dados realizou-se de novembro de 2020 a janeiro de 2021, nas bases da ScienceDirect e PubMed. A pesquisa usou como descritores as seguintes palavras-chaves: “*Hot-melt extrusion and pharmaceutical applications*”, “*Hot-melt extrusion and cyclodextrin*”, “*Cyclodextrin and pharmaceutical formulations*”, “*Cyclodextrins and inclusions complexes*”, “*Essential oil and cyclodextrins*”, “*Hot-melt extrusion and thermally labile drugs*” e “*Hot-melt extrusion and volatility and terpenes*”. Além disso, utilizou-se também os filtros presentes em alguns sistemas de buscas, como “*Review articles*” ou “*Research articles*”, e “*Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science*” para delimitar a pesquisa. Outrossim, realizou-se também uma busca nas referências dos artigos selecionados inicialmente para suprir informações relacionadas ao tema. Assim, recuperou-se um total de 27 artigos para compor o “corpo” de análise dessa revisão narrativa.

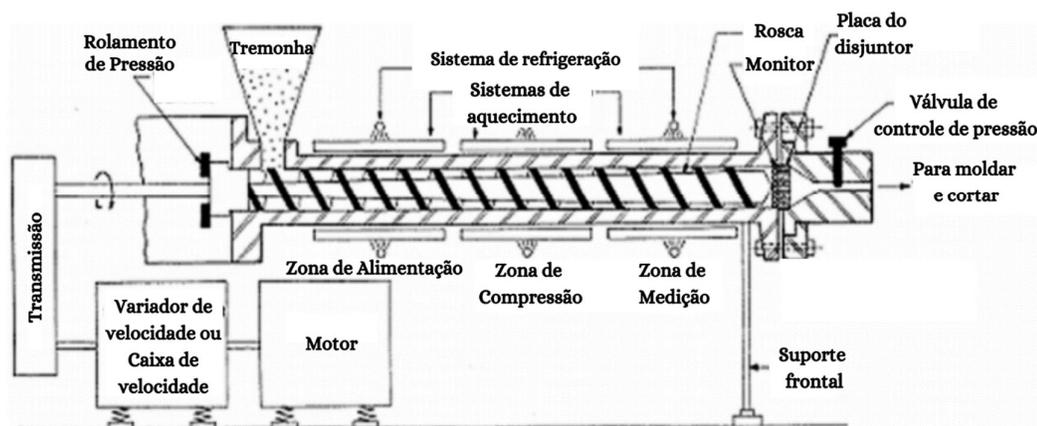
Contudo, deve-se enfatizar que, apesar de apresentar uma questão norteadora, fontes de buscas e algumas estratégias de pesquisa, alguns critérios de seleção dos artigos foram determinados segundo o pensamento crítico do autor, o que aceito na elaboração de revisões narrativas (CASARIN et al., 2020).

### 3 TERMOEXTRUSÃO

A termoextrusão é um método que baseia-se no bombeamento de materiais termoplásticos pela ação de uma rosca sem fim no interior de um cilindro aquecido. Ao final do cilindro, encontra-se, geralmente, uma matriz, que é responsável por definir a forma e dimensões do produto extrusado (CROWLEY et al., 2007).

A termoextrusão está sendo cada vez mais investigada no desenvolvimento de diferentes formas farmacêuticas, dentre elas, grânulos, pellets, comprimidos, cápsulas, preparações semissólidas, adesivos transdérmicos e filmes, uma vez que essa técnica possui a capacidade de alterar as propriedades físicas das substâncias envolvidas na formulação, como o caso da solubilidade (MARRETO et al., 2020; REPKA et al., 2007).

Figura 1 – Representação esquemática de uma extrusora de rosca.



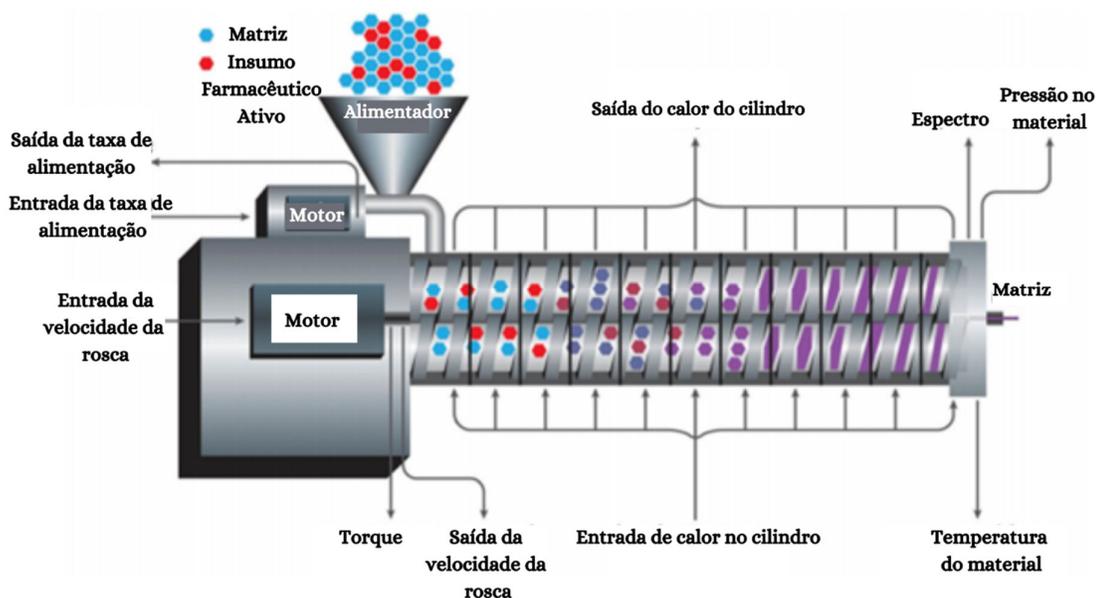
Fonte: Adaptado de CROWLEY et al., 2007, p.913.

As extrusoras podem ser classificadas em vários tipos, tais como a extrusora de pistão (*ram extruder*), a extrusora de rolo e as extrusoras de rosca (*single e twin-screw extruders*). O emprego da extrusora de rosca destaca-se na indústria farmacêutica, visto que este equipamento possibilita realizar produção contínua, ao mesmo tempo que apresenta elevada capacidade de mistura dos componentes da formulação. A estrutura básica de uma extrusora de rosca compreende um sistema para transportar material e promover sua mistura; uma matriz para moldar e um equipamento auxiliar para resfriar, cortar ou coletar o produto acabado. De forma

geral, a extrusora apresenta um funil de alimentação, um cilindro com temperatura ajustável, uma ou mais roscas sem fim, uma matriz e sistemas de aquecimento e resfriamento (Figura 1). Além disso, há os dispositivos de controle da temperatura e da velocidade da rosca, os quais são usualmente utilizados para o monitoramento e controle da produção (CROWLEY et al., 2007; PATIL; TIWARI; REPKA, 2016).

O processo de termoextrusão inicia-se com a alimentação, isto é, com o fornecimento de material à extrusora pelo funil. Em seguida, ocorre o transporte dos sólidos no interior do cilindro. Durante esse transporte, dependendo da geometria das roscas, um maior ou menor grau de cisalhamento é fornecido ao sistema resultando em mistura e fusão/amolecimento dos materiais. O calor é gerado não somente pelo atrito com as roscas, mas também pelo aquecimento do cilindro via resistência elétrica. Por fim, o material amolecido é bombeado para uma matriz, de modo a ser moldado na forma desejada e, assim, obter o extrusado (Figura 2) (CROWLEY et al., 2007; TAMBE et al., 2021).

Figura 2 – Representação esquemática do processo de termoextrusão por uma Extrusora Rosca Dupla.



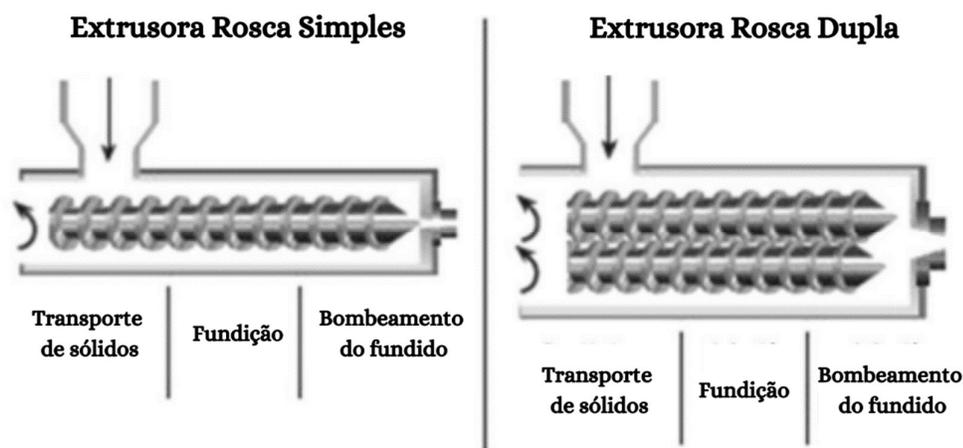
Fonte: Adaptado de PATIL; TIWARI; REPKA, 2016, p.22

As extrusoras de rosca empregadas nas indústrias farmacêuticas devem atender os parâmetros normativos vigentes, como, por exemplo, o tipo de metal usado nas peças internas da extrusora, o qual não deve ser reativo, aditivo e/ou absorvivo

com os componentes da formulação (CROWLEY et al., 2007; PATIL; TIWARI; REPKA, 2016).

As extrusoras de rosca podem apresentar uma, duas ou mais roscas em seu interior (Figura 3). No caso dos equipamentos contendo apenas uma rosca, elas são chamadas de extrusoras de rosca simples, podendo apresentar um cilindro liso ou sulcado. Essa configuração apresenta como vantagens sua simplicidade mecânica e um custo menor. Por outro lado, nas extrusoras de rosca dupla, as roscas podem girar no mesmo sentido (corrotativas) ou em sentidos opostos (contrarrotativas), entrelaçadas ou não, dependendo do nível de cisalhamento desejado. Os equipamentos de rosca dupla possuem como vantagem a alimentação mais fácil de material, uma alta capacidade de compressão e dispersão, uma menor tendência a superaquecimento e um menor tempo de processamento. Já as extrusoras multirroscas, as quais podem ter um eixo estático ou giratório, destacam-se por apresentar, em razão da sua estrutura e funcionamento, um fluxo altamente dominado por cisalhamento e uma capacidade de processar material termolábil sem degradá-lo. Essa última vantagem também pode ser alcançada nas extrusoras de rosca dupla, dependendo da orientação das roscas, do nível de cisalhamento e velocidade de mistura (CROWLEY et al., 2007; PATIL; TIWARI; REPKA, 2016; TAMBE et al., 2021).

Figura 3 – Representação esquemática de uma Extrusora Rosca Simples e uma Extrusora Rosca Dupla.



A técnica de termoextrusão é bastante conhecida e empregada no desenvolvimento de dispersões sólidas para melhorias de solubilidade e, ao longo dos anos, passou a ser designada como método mais confiável e bem-sucedido no que diz respeito a formação de dispersões sólidas amorfas, sem uso de solvente (PINHO et al., 2018; TAMBE et al., 2021). Uma dispersão sólida amorfa consiste em um sistema que apresenta um ou mais compostos ativos molecularmente dispersos em uma matriz transportadora inerte. Com o uso adequado de excipientes, o ingrediente farmacêutico ativo pouco solúvel tem sua solubilidade aumentada. O preparo das dispersões sólidas amorfas por termoextrusão está fortemente associado as propriedades dos materiais da formulação e às condições de processamento (PATIL; TIWARI; REPKA, 2016; TAMBE et al., 2021).

Os materiais usados no processamento de um material farmacêutico por termoextrusão devem atender certos requisitos, dentre eles, serem capazes de se deformar facilmente no interior da extrusora e solidificar ao sair. A estabilidade térmica e níveis de pureza adequados também são muito importantes. É comum que os produtos farmacêuticos termoextrusados existentes no mercado sejam constituídos por misturas complexas de fármacos e excipientes funcionais (CROWLEY et al., 2007; PATIL; TIWARI; REPKA, 2016).

A seleção e o emprego dos excipientes deve levar em consideração as propriedades dos compostos ativos escolhidos, visando conferir propriedades específicas aos produtos farmacêuticos termoextrusados. Esses excipientes podem ser categorizados como carreadores de matriz, agentes modificadores de liberação, agentes de volume, antioxidantes, plastificantes e aditivos diversos (CROWLEY et al., 2007; PATIL; TIWARI; REPKA, 2016). A natureza desses excipientes depende da aplicação desejada. Nos próximos parágrafos, exemplos de aplicações da termoextrusão na área farmacêutica serão discutidas com maior detalhamento.

Pinho et al. (2018), realizaram a termoextrusão do extrato de cacau usando uma mistura dos polímeros Soluplus<sup>®</sup>, Plasdone S630<sup>®</sup> e Eudragit E<sup>®</sup>, em proporções iguais. Os autores observaram melhora nas características funcionais do extrato de cacau, em especial nas propriedades de dissolução e fluxo, após submetê-lo ao processo de termoextrusão.

Malaquias et al. (2018a), por sua vez, verificaram o aumento da taxa de dissolução e melhora do mascaramento de sabor da formulação oral de itraconazol (ITZ) ao empregar a tecnologia de termoextrusão. Os pesquisadores relataram que a

melhor formulação deve conter 25,0% de ITZ (fármaco), 33,2% de Soluplus® (polímero), 28,9% de Klucel® ELF (polímero) e 12,9% de Plasdane® (polímero).

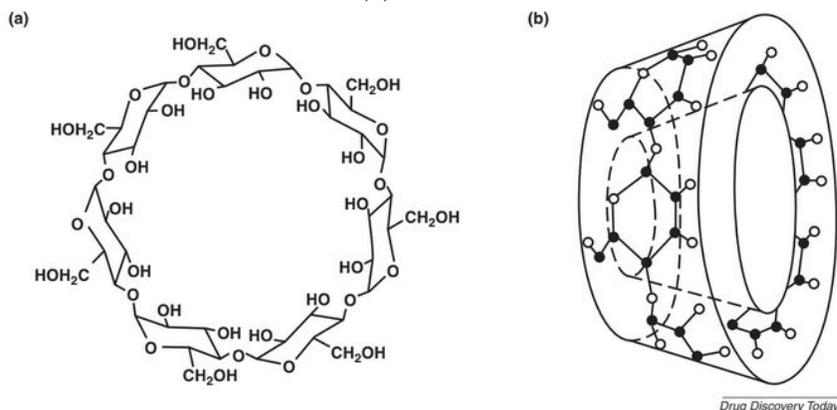
Lima et al. (2020), por outro lado, desenvolveram uma pesquisa sobre a viabilidade do emprego da termoextrusão na fabricação de medicamentos efervescentes. Os autores prepararam formulações contendo paracetamol como fármaco modelo, HPMC (hidroxipropilmetilcelulose) e/ou PVPVA (poli (vinilpirrolidona-co-acetato de vinil)) como matriz polimérica e Parateck® ODT e/ou Ludiflash como agente desintegrante. O processamento por termoextrusão levou à uma desintegração efervescente rápida, características de fluxo satisfatórias e uma solubilização completa do paracetamol logo após a reação efervescente. Além disso, verificou-se que as formulações contendo HPMC apresentaram um desempenho superior aos controles, incluindo o produto comercial, ao obter melhores resultados quanto à estabilidade em condições de armazenamento com umidade relativa elevada.

A termoextrusão é um método viável para a produção de diversas formas farmacêuticas, que possibilita a inclusão de fármaco em matrizes carreadoras que podem propiciar a liberação imediata ou modificada do fármaco. Outrossim, problemas como degradação do fármaco e da matriz causados por elevadas temperaturas e forças de cisalhamento podem ser resolvidos, geralmente, por modificações de formulação, projetos de equipamento e engenharia (REPKA et al., 2007).

#### **4 COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS**

O emprego das ciclodextrinas, oligossacarídeos cíclicos com formato de cone truncado (Figura 4), na formação de complexos com fármacos, é bastante antigo e estudado, uma vez que elas são capazes tanto de aprimorar a estabilidade e solubilidade de fármacos, como de modular sua taxa de dissolução. Além disso, os complexos com ciclodextrinas podem transformar substâncias líquidas em pós estáveis e de fluxo livre (DE SOUZA et al., 2021; JAMBHEKAR; BREEN, 2016a; MARRETO et al., 2008).

Figura 4 – Representação esquemática da estrutura química (a) e do formato (b) de uma ciclodextrina.

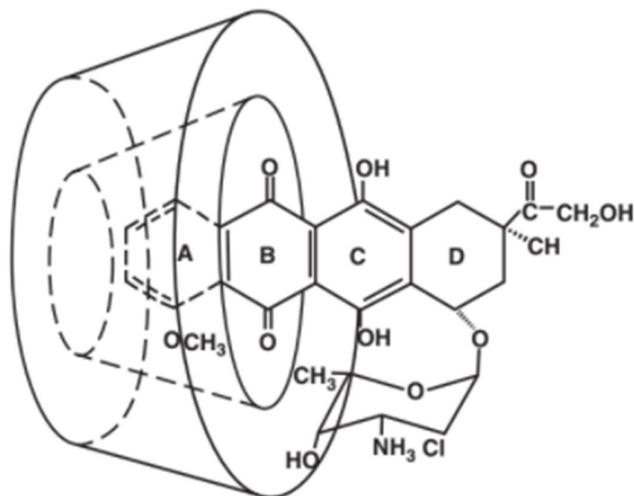


Fonte: JAMBHEKAR; BREEN, 2016a.

As ciclodextrinas apresentam um arranjo estrutural e molecular único, que consiste em hidroxilas na parte externa e um revestimento de carbonos e de oxigênios na cavidade central, que, dessa forma, conferem um caráter hidrofílico e lipofílico, respectivamente (Figura 4). A partir desse arranjo, em soluções aquosas, usualmente, as ciclodextrinas são capazes de formar complexos de inclusão, isto é, elas podem fixar uma molécula ou, em geral, uma porção lipofílica de um fármaco pouco solúvel, em no interior de sua cavidade hidrofóbica (JAMBHEKAR; BREEN, 2016a; KURKOV; LOFTSSON, 2013).

Na formação dos complexos de inclusão, seja pelas técnicas de coprecipitação, liofilização, pulverização ou pelo método de pasta, não há quebra e nem formação de ligações covalentes, mas sim um equilíbrio dinâmico entre as moléculas do fármaco complexado e as moléculas de fármaco livres na solução. O equilíbrio inicial é rapidamente estabelecido. Em contrapartida, para alcançar o equilíbrio final do processo de formação dos complexos, demora-se mais tempo, visto que ao adentrar a cavidade das ciclodextrinas, as moléculas de fármaco são submetidas a ajustes conformacionais (Figura 5). Esses ajustes ocorrem principalmente através das interações hidrofóbicas, porém pode haver outras forças motrizes envolvidas na ligação da molécula hóspede com a ciclodextrina, como as forças de Van der Waals, interações dipolo-dipolo, interações eletrostáticas e liberação de moléculas de água da cavidade (JAMBHEKAR; BREEN, 2016a; KURKOV; LOFTSSON, 2013; MARRETO et al., 2008; THIRY et al., 2017).

Figura 5 – Representação esquemática de um Complexo de Inclusão de uma doxorubicina com  $\gamma$ -ciclodextrina.



Fonte: JAMBHEKAR; BREEN, 2016a.

Campos et al. (2019), realizaram, por meio de métodos de mistura física e liofilização, a formação de complexos de inclusão de citral (CIT), principal composto do óleo essencial de *Cymbopogon citratus*, na  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) e na hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD). A complexação com as ciclodextrinas foi realizada tendo em vista a capacidade destes excipientes em possibilitar a preservação do potencial terapêutico da molécula ativa, via aumento de sua solubilidade e estabilidade. O citral apresenta propriedades anti-inflamatórias e anti-hiperalgésicas, porém possui alta volatilidade e baixa solubilidade em água e, conseqüentemente, uma baixa biodisponibilidade, limitando, assim, o seu emprego nas formulações. Na pesquisa, os autores analisaram a viabilidade celular, os efeitos anti-hiperalgésicos e anti-inflamatórios desses complexos. Os complexos obtidos (CIT /  $\beta$ -CD e CIT / HP $\beta$ CD) demonstraram bons resultados nos testes supracitados, porém o primeiro apresentou melhores efeitos farmacológicos, inclusive em relação ao citral livre, fruto da melhor eficiência de complexação, de 78,6%, ao passo que o complexo CIT: HP $\beta$ CD foi de 71,7%. Baseado nessas informações, concluiu-se que o complexo CIT /  $\beta$ -CD tem potencial para ser usado como insumo para as indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de reações inflamatórias e dolorosas.

De Souza et al. (2021), por sua vez, desenvolveram e analisaram complexos de inclusão de nerolidol na  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD). O nerolidol, sesquiterpeno natural encontrado geralmente em óleos essenciais de diferentes plantas, apresenta diversas

atividades biológicas, incluindo ação anti-inflamatória e antiulcerogênica, propriedades farmacológicas interessantes no tratamento de artrite reumatoide. Entretanto, o nerolidol possui uma elevada hidrofobicidade, o que limita a obtenção de uma forma farmacêutica eficaz. Diante desse problema, complexos contendo nerolidol e  $\beta$ -CD foram obtidos pelo método de liofilização. Os autores relataram que os complexos de inclusão formados apresentaram ação anti-inflamatória superior ao nerolidol livre, além de bons resultados quanto a proteção gástrica. Os pesquisadores concluíram que este terpeno possui potencial como um novo fármaco para o tratamento sintomático agudo da artrite.

Menezes et al. (2016) analisaram a eficiência de complexação dos complexos de inclusão de carvacrol em  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) formados por meio de métodos de mistura física e mistura de pasta. O carvacrol, um monoterpene fenólico, constituinte comum de muitos óleos essenciais é considerado um aromatizante, e possui atividade antimicrobiana, além de ser um antioxidante natural de grande interesse para a indústria alimentícia. Entretanto, esse componente possui baixa solubilidade aquosa e alta volatilidade, o que limita sua aplicação em sistemas alimentares. Contudo, as ciclodextrinas são substâncias que possibilitam a melhoria de várias propriedades físico-químicas, inclusive da solubilidade da molécula hóspede. Além disso, os complexos com ciclodextrinas são comumente utilizados para preservação de aromas. Nesse estudo, verificou-se a formação de um complexo supramolecular, no qual o carvacrol, molécula hóspede, foi aprisionado dentro da cavidade da  $\beta$ -CD, principalmente pelo método de pasta.

Portanto, com base nos estudos apresentados e na literatura científica existente, as ciclodextrinas podem ser consideradas um recurso importante para formulações farmacêuticas, em especial as que possuem fármacos pouco solúveis em água. Elas possibilitam diversas melhorias das propriedades e características físico-químicas desses fármacos ao formar complexos de inclusão com eles, tais como solubilidade e estabilidade, e, assim, permitem o aprimoramento de seus efeitos farmacológicos.

#### 4.1 COMPLEXOS DE INCLUSÃO POR TERMOEXTRUSÃO

O preparo de complexos de inclusão pode ser realizado por diferentes técnicas, como, por exemplo, por coprecipitação, por liofilização, por pulverização e pelo

método de pasta. Os métodos de coprecipitação e de pasta são métodos que necessitam de volumes significativos de água para a produção dos complexos, em especial, o primeiro, o que gera custos elevados ao processo (MARRETO et al., 2008; THIRY et al., 2017). As técnicas de liofilização e pulverização, que são métodos comuns de secagem, também estão relacionadas à elevado custo de instalação e operação, apesar de apresentarem viabilidade de produção em larga escala. Assim, nos últimos anos, novas técnicas passaram a ser estudadas e aplicadas para a fabricação desses complexos, dentre elas, pode-se destacar a termoextrusão, técnica que não exige o uso de solventes, possui reduzido custo operacional e possibilita fabricação contínua e fácil aumento de escala, aspectos desejados no âmbito industrial (MALAQUIAS et al., 2018b; THIRY et al., 2017).

Thiry et al. (2017), relataram o emprego do método de termoextrusão para a formação de complexos de inclusão do itraconazol (ITZ), fármaco de classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), com ciclodextrinas com o objetivo de melhorar a solubilidade e a taxa de dissolução do fármaco. As formulações consistiram em ITZ, o polímero Soluplus® (SOL) e diferentes ciclodextrinas, em proporções equivalentes. Observou-se que as formulações finais apresentaram perfis de liberação mais rápidos quando comparadas à simples dispersão sólida SOL / ITZ, além de que, dentre as formulações, as que possuíam hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e  $\beta$ -ciclodextrina metilada randomicamente (Rameb®) conseguiram alcançar a liberação de 95% do itraconazol em ambas as fases dos testes de dissolução (aquosa e orgânica), após 1 hora de ensaio. Os autores confirmaram a formação, por termoextrusão, de complexos de inclusão ternários pelas análises de espectroscopia na região do infravermelho. Por fim, os pesquisadores concluíram que a termoextrusão é uma técnica adequada para a produção contínua de complexos de inclusão ternários de ciclodextrinas e pode ser utilizada para melhorar a solubilidade e a taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água, isto é, de fármacos de classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB).

Malaquias et al. (2018b), avaliaram a formação e propriedades de complexos de inclusão de fluconazol com  $\beta$ -ciclodextrina ou hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. Os complexos são obtidos, por termoextrusão, com o intuito de mascarar o sabor do fármaco. As formulações consistiram em fluconazol, hidroxipropilcelulose e ciclodextrina. Os termoextrusados contendo apenas a matriz polimérica e o fármaco obtiveram uma eficiência de dissolução de 18,6% e um mascaramento parcial do

sabor do fármaco, enquanto que os termoextrusados contendo as ciclodextrinas apresentaram eficiência de dissolução em torno de 30% e um mascaramento completo do sabor do fármaco. Esse estudo foi o primeiro a demonstrar um sistema de fluconazol palatável fabricado pela tecnologia de termoextrusão com potencial para liberação de fármaco por via oral, cujo emprego de pequenas concentrações de ciclodextrina na formulação proporcionou benefícios visíveis em custo e viabilidade de produção.

Marreto et al. (2020), por sua vez, relataram o papel da técnica de termoextrusão na modificação das interações entre fármaco, ciclodextrinas e polímeros e na alteração da microestrutura e das propriedades de géis supramoleculares, visando aumentar a taxa de liberação do fármaco. No estudo, as formulações foram compostas por carvedilol (fármaco modelo), Soluplus® (polímero), HP $\beta$ CD ou  $\alpha$ CD (ciclodextrinas) e por polietilenoglicol 400 (PEG400) ou polietilenoglicol 6000 (PEG6000), estes últimos usados como plastificantes. Os autores verificaram que o emprego da termoextrusão promoveu a formação de complexos de inclusão de fármaco, especialmente, em géis de HP $\beta$ CD, os quais apresentaram uma estrutura mais uniforme, uma maior capacidade de solubilização do fármaco e uma menor viscosidade do que os géis preparados por misturas físicas. De modo geral, os géis gerados pela termoextrusão proporcionaram um maior fluxo de fármaco, ou seja, um aumento de sua taxa de liberação, o que, desse modo, pode otimizar, a permeação do fármaco pela pele.

A partir da literatura científica apresentada, pode-se concluir que o método de termoextrusão é capaz de produzir de forma eficiente complexos de inclusão de fármacos em ciclodextrinas, de modo contínuo, além de possibilitar a redução dos custos operacionais.

## **5 PROCESSANDO MATERIAIS VOLÁTEIS E/OU TERMOLÁBEIS POR TERMOEXTRUSÃO**

No processamento por termoextrusão, a formulação é submetida tanto a forças de cisalhamento, quanto ao estresse térmico gerado pelas temperaturas e pressões relativamente elevadas dentro do bloco extrusor. Essas condições podem resultar na degradação do fármaco e/ou excipientes (CROWLEY et al., 2007). Essa degradação pode ocorrer por diferentes vias, tais como por hidrólise e oxidação, desencadeadas

por temperaturas elevadas, incompatibilidade entre excipientes, presença de oxigênio, umidade e nível de pH (CROWLEY et al., 2007; HUANG et al., 2017). Levando em consideração o que foi citado, o processamento de materiais termolábeis, como é o caso dos óleos essenciais, é ainda mais desafiador (CROWLEY et al., 2007; HUANG et al., 2017; TACKENBERG et al., 2015a).

Apesar disso, modificações na formulação têm sido empregadas para alcançar condições de extrusão menos agressivas e, assim, minimizar ou evitar a degradação. A incorporação de excipientes adequados pode proporcionar a diminuição da energia necessária para a fusão de fármacos cristalinos, da viscosidade e da temperatura de processamento. Os plastificantes, por exemplo, são comumente utilizados para reduzir as temperaturas de processamento, ao passo que o uso de antioxidantes, pode diminuir a degradação oxidativa durante o processamento ou armazenamento. Outrossim, outras abordagens de processamento também apresentaram bons resultados quanto à redução da degradação: (1) otimização da temperatura do bloco extrusor; (2) otimização da velocidade e da geometria da (s) rosca (s) (CROWLEY et al., 2007; HUANG et al., 2017).

Em um estudo realizado por Tackenberg et al. (2015a), avaliou-se o emprego do processo de termoextrusão na microencapsulação de terpenos voláteis do óleo de laranja. Os autores selecionaram a maltodextrina e a sacarose como excipientes, o  $\alpha$ -tocoferol (óleo fixo) como substância para validação e utilizaram uma extrusora de rosca dupla operando em modo de contrarotação. Parâmetros de processo, tais como a velocidade de rosca e a temperatura de processamento, e parâmetros de formulação, como as proporções entre os excipientes, foram analisadas e otimizadas visando obter extrusados com maior teor de compostos ativos voláteis. Para as matrizes contendo maltodextrina e sacarose, a encapsulação máxima do insumo farmacêutico ativo não volátil ( $\alpha$ -tocoferol) foi de 9,24% (m/m), o que representa uma eficiência de encapsulação de 92,4%. Os pesquisadores conseguiram encapsular um valor máximo de 6 % (m/m) de terpenos voláteis, o que corresponde a uma eficiência de encapsulamento máxima de 86,7%. Verificou-se também que a quantidade encapsulada de terpeno de laranja permaneceu inalterada durante 12 semanas de armazenamento, mesmo com a recristalização da sacarose.

No trabalho de Huang et al. (2017), o foco foi sobre o fármaco termolábil gliclazida (GLZ), fármaco de classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB). Esses autores investigaram os fatores que contribuem diretamente para a

degradação da GLZ durante o seu processamento por termoextrusão e, a partir disso, propuseram a otimização do processo. Estudos de pré-formulação e a determinação da energia de ativação levaram à identificação de duas vias de degradação por hidrólise da gliclazida. A decomposição hidrolítica do fármaco ocorreu sob elevadas temperaturas, com taxa de degradação significativamente maior para a sua forma amorfa em relação a forma cristalina. Desse modo, otimização do processamento por termoextrusão foi realizada, incluindo a implementação de alterações na configuração das roscas para reduzir a pressão de processamento, o tempo de residência do material e o nível de energia mecânica necessária para conseguir a conversão amorfa, sem fornecer força de cisalhamento excessiva. Assim, os pesquisadores obtiveram uma dispersão sólida amorfa de gliclazida com 95% de recuperação do fármaco.

Por outro lado, no estudo realizado por Kulkarni et al. (2017), desenvolveu-se uma formulação contendo o fármaco termolábil artemisinina, fármaco de classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), por termoextrusão. Nesse trabalho, os autores produziram uma dispersão sólida do fármaco termolábil artemisinina, cuja formulação consistia em proporções de 50% de fármaco, 45% de polímero Soluplus® e 5% de ácido cítrico como modificador de pH. A incorporação desse último foi responsável por suprimir a degradação do fármaco nas temperaturas de extrusão. Além das melhorias de formulação, os pesquisadores também realizaram a otimização das condições de processamento, que consistiram em temperaturas de 110° C e roscas sem fim de comprimento completo. As taxas de liberação do fármaco das formulações submetidas a termoextrusão foram significativamente aumentadas em comparação com o fármaco puro e misturas físicas de fármaco e polímero, tanto em estudos in vitro quanto in vivo.

Portanto, como pode ser observado nos trabalhos apresentados, o processamento de substâncias termolábeis e voláteis por termoextrusão é viável, podendo ser realizado via alterações nas formulações e aprimoramentos nas configurações das extrusoras, de modo a otimizar o processo, evitando degradações, e, assim, obtendo produtos finais com elevada recuperação de ativo.

## 6 CONCLUSÃO

A termoextrusão é uma técnica que apresenta inúmeras vantagens do ponto de vista industrial, uma vez que ela não necessita de solventes (*eco-friendly*) em seu processamento, possui baixos custos operacionais e permite processamento fácil e contínuo. Ademais, é uma tecnologia com capacidade de processar formulações contendo materiais termolábeis e complexos de inclusão de ciclodextrinas.

As ciclodextrinas, por sua vez, possibilitam notáveis melhorias das propriedades físico-químicas de compostos ativos pouco solúveis em água, como o caso dos óleos essenciais, devido à formação de complexos de inclusão. O emprego de complexos de inclusão pode resultar em aprimoramento dos efeitos farmacológicos dos compostos ativos. Dessa forma, por exemplo, as atividades biológicas dos óleos essenciais podem ser otimizadas quando esses formam complexos de inclusão com as ciclodextrinas. Assim, o emprego da termoextrusão na produção de complexos de inclusão de ciclodextrinas com óleos essenciais é uma abordagem com grande potencial no desenvolvimento de novos medicamentos.

No entanto, a complexação de fármaco com ciclodextrinas por termoextrusão ainda precisa ser explorada, em especial, estudos sobre o processamento de materiais voláteis/ termolábeis e sua complexação com ciclodextrinas em termoextrusoras estão escassamente descritos na literatura. Nesse contexto, faz-se necessário dispendir tempo e recursos humanos e materiais visando investigar a possibilidade de estender as aplicações da termoextrusão para esse tipo de aplicação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, 46 (2): 446 – 475, 2008.
- CAMPOS, C. A. et al. Anti-hyperalgesic and anti-inflammatory effects of citral with  $\beta$ -cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes in animal models. **Life sciences**, 229: 139–148, 2019.
- CASARIN, S.T. et al. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do *Journal of Nursing and Health*. **J. nurs. health.**, 10 (5): 1-7, 2020.
- CROWLEY, M. M. et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 33: 909 – 926, 2007.
- DE SOUZA, E. P. B. S. S. et al. Nerolidol-beta-cyclodextrin inclusion complex enhances anti-inflammatory activity in arthritis model and improves gastric protection. **Life sciences**, 265: 118742, 2021.
- FUKUDA, M. et al. Influence of sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin (Captisol®) on the dissolution properties of a poorly soluble drug from extrudates prepared by hot-melt extrusion **International Journal of Pharmaceutics**, 350: 188–196, 2008.
- HUANG, S. et al. Processing thermally labile drugs by hot-melt extrusion: The lesson with gliclazide. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 119: 56 – 67, 2017.
- JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. **Drug Discovery Today**, 21(2): 356 – 362, 2016a.
- JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations II: solubilization, binding constant, and complexation efficiency. **Drug Discovery Today**, 21(2): 363 – 368, 2016b.
- KULKARNI, C. et al. Application of hot melt extrusion for improving bioavailability of artemisinin a thermolabile drug. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 44(2): 206–214, 2017.
- KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, 453: 167 – 180, 2013.
- LIMA, A. L. et al. Hot-Melt Extrusion as an Advantageous Technology to Obtain Effervescent Drug Products. **Pharmaceutics**, 12(8): 779, 2020.
- LIU, J. P.; ZHANG, F.; MCGINITY, J. W. Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 52(2): 181–190, 2001.

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**, 107(1), 286–296, 2018a.

MALAQUIAS, L. F. B. et al. Taste masking and rheology improvement of drug complexed with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin by hot-melt extrusion. **Carbohydrate Polymers**, 185: 19–26, 2018b.

MARRETO, R. N. et al. Thermal analysis and gas chromatography coupled mass spectrometry analyses of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex containing *Lippia gracilis* essential oil. **Thermochemica Acta**, 475 (1–2): 53-58, 2008.

MARRETO, R. N. et al. Hot melt-extrusion improves the properties of cyclodextrinbased poly(pseudo)rotaxanes for transdermal formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, 586: 1 – 11, 2020.

MENEZES, P. P. et al. Kinetic and physical-chemical study of the inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin containing carvacrol. **Journal of Molecular Structure**, 1125: 323 – 330, 2016.

NAKAMICHI, K. et al. Evaluation of a floating dosage form of nicardipine hydrochloride and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate prepared using a twin-screw extruder. **International Journal of Pharmaceutics**, 218(1–2): 103 – 112, 2001.

PATIL, H.; TIWARI, R. V.; REPKA, M. A. Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. **AAPS PharmSciTech**, 17(1): 20 – 42, 2016.

PINHO, L. A. G. et al. Dissolution Enhancement in Cocoa Extract, Combining Hydrophilic Polymers through Hot-Melt Extrusion. **Pharmaceutics**, 10(3): 135, 2018.

REPKA, M. A. et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 33: 1043 – 1057, 2007.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paul. Enferm**, 20(2): v-vi, 2007.

TACKENBERG, M. W. et al. Encapsulation of liquids using a counter rotating twin screw extruder. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 89: 9 – 17, 2015a.

TACKENBERG, M. W. et al. Encapsulation of orange terpenes investigating a plasticisation extrusion process. **Journal of Microencapsulation**, Early Online: 1–10, 2015b.

TAMBE, S. et al. Hot-melt extrusion: Highlighting recent advances in pharmaceutical applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, 63: 1–31, 2021.

THIRY, J. et al. Hot-melt extrusion as a continuous manufacturing process to form ternary cyclodextrin inclusion complexes. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 96: 590 – 597, 2017.

YANO, H.; KLEINEBUDDE, P. Improvement of dissolution behavior for poorly water-soluble drug by application of cyclodextrin in extrusion process: comparison between melt extrusion and wet extrusion. **AAPS PharmSciTech**, 11: 885–893, 2010.

YOUNG, C. R. et al. Physicochemical characterization and mechanisms of release of theophylline from melt-extruded dosage forms based on a methacrylic acid copolymer. **International Journal of Pharmaceutics**, 301(1–2): 112–120, 2005.