RESUMO

KFURI, C.R. **Desenvolvimento de grânulos de carbamazepina por “hot melt granulation” em leito fluidizado**. 2008. 144f Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Os fármacos pertencentes às classes II e IV do sistema de classificação biofarmacêutica são aqueles sujeitos a problemas relacionados com a sua biodisponibilidade. Um dos procedimentos utilizados para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis é a granulação com materiais lipídicos ou cerosos. Para aumentar a solubilidade da carbamazepina, fármaco de classe II, ou seja, que apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, inicialmente esta foi associada com os excipientes Gelucire® 50/13 ou Polietilenoglicol 6000, através de uma mistura física ou dispersão sólida. Estas associações foram submetidas a procedimentos analíticos como DSC, Infravermelho, Difração de Raios-X e teste de solubilidade em água. Nas misturas físicas a carbamazepina permaneceu estável, porém nas dispersões sólidas houve o aparecimento de polimorfismo. No entanto estes polimorfos também apresentam atividade terapêutica. As misturas físicas e as dispersões sólidas foram submetidas ao teste de solubilidade e as amostras que continham Gelucire® 50/13 aumentaram em torno de 15 vezes a solubilidade da carbamazepina em água, enquanto que as amostras que continham Polietilenoglicol 6000 aumentaram em torno de 14 vezes. Optou-se pela utilização do PEG 6000 devido à melhor compatibilidade deste com o equipamento utilizado. A granulação por “Hot Melt” em leito fluidizado foi realizada após alguns ensaios de fluidodinâmica utilizando a lactose spray dried como substrato. Durante os experimentos as condições do processo permaneceram estáveis e a curva característica foi típica de leito fluidizado. Os granulados foram obtidos utilizando o planejamento fatorial Box Behnken cujos fatores estudados foram: vazão de dispersão sólida, quantidade de dispersão sólida e pressão de atomização e em seguida caracterizados e avaliados. A maioria das propriedades físicas e farmacotécnicas dos granulados foi dependente da quantidade de dispersão sólida. A utilização do método de granulação por fusão em leito fluidizado melhorou o perfil de dissolução das cápsulas contendo os granulados, sendo que com o maior nível da quantidade de dispersão sólida houve um aumento significativo na quantidade de carbamazepina liberada. Os resultados mostram que esta técnica é relevante para preparar dispersões sólidas com fármacos que apresentam baixa biodisponibilidade devido a sua baixa solubilidade.

INTRODUÇÃO

Os fármacos raramente são administrados isoladamente, pois, na maior parte das vezes, eles são associados a uma ou mais substâncias inativas farmacologicamente, denominadas de excipientes, dando origem a forma farmacêutica. Os excipientes podem ter várias funções, como de diluir, aglutinar, aumentar a viscosidade, solubilizar, colorir, flavorizar, desagregar, podendo influenciar positiva ou negativamente na liberação do fármaco (ALLEN; POPOVICH; ALLEN, 2007).

Portanto, para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica é necessário um estudo o qual chamamos de “pré-formulação”, com a finalidade de avaliar as características físicas, químicas e biológicas de todas as substâncias ativas e excipientes utilizados na sua preparação. Estes estudos também visam avaliar as características principais do fármaco, ou seja, sua estabilidade, solubilidade, possibilidade de apresentar polimorfismo, dosagem usual e velocidade de liberação, entre outros fatores. A escolha dos excipientes é importante, pois pode proporcionar características técnicas requeridas para a forma farmacêutica, aumentar a estabilidade e modificar a liberação do fármaco. Enfim, a sua escolha correta é de fundamental importância para produzir um medicamento estável e efetivo.

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e da sua permeabilidade

através das membranas do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução “in vitro” pode ser relevante para prever o desempenho “in vivo” (AULTON, 2005). Tendo como base a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) estabelece quatro classes para a inclusão dos fármacos. De acordo com esta classificação, os fármacos pertencentes às classes II e IV são aqueles que estão sujeitos a ter problemas com a sua biodisponibilidade.

A Carbamazepina, CBZ, surgiu na década de 1960 e desde então tem sido prescrita para tratamentos de **neuralgia do trigêmeo**, como anticonvulsivante, para a **doença bipolar**, para os distúrbios do comportamento e para epilepsia (AIKEN, BROWN, 2000). Sua solubilidade em água é de 17,7mg/L, tendo uma absorção gastrointestinal lenta e irregular (BERTILSSON, 1978). A CBZ é classificada como um fármaco de Classe II do SCB, ou seja, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo que o aumento da sua solubilidade pode melhorar a correlação in vivo in vitro (IVIV) e aumentar a sua biodisponibilidade.

Uma estratégia para aumentar a solubilidade da CBZ é a utilização de dispersões sólidas. Para a preparação destas, várias técnicas têm sido empregadas tais como : co-precipitação, solubilização/dessolubilização, solubilização/evaporação, “spray-drying”, “spray-congealing” e por liquefação/solidificação.

Dentre os processos utilizados, a granulação por fusão, ou seja, a granulação utilizando ceras, lipídeos e bases graxas começam a ter sua relevância no setor farmacêutico, pois são conduzidos sem a necessidade da utilização de solventes.

Para a granulação com materiais liquefeitos, uma das opções de equipamentos promissores é o leito fluidizado, visto ser esta uma técnica de baixo custo e com estudos demonstrando a sua aplicabilidade para aumentar a solubilidade de fármacos.

Portanto, este trabalho visou avaliar a carbamazepina em dispersões sólidas e misturas físicas com os carreadores Gelucire® 50/13 e PEG 6000. A dispersão sólida de CBZ com PEG 6000 foi utilizada para obter os granulados através da técnica “fluidised *hot melt granulation*”. Através de um planejamento fatorial, foi possível avaliar a influência de alguns parâmetros neste processo e escolher as melhores condições. Os granulados foram caracterizados, avaliando suas características físico-químicas e farmacotécnicas segundo parâmetros farmacopéicos.

CONCLUSÃO

Caracterização das misturas físicas e dispersões sólidas:

- As misturas físicas apresentaram picos característicos da CBZ na Forma III enquanto que nas dispersões sólidas houve a presença de um polimorfo caracterizado pelos testes como Forma I, sendo que o aparecimento do polimorfismo pode ser devido ao processo de dispersão sólida utilizar choque térmico.

Caracterização do regime do aparelho

- A determinação das curvas de queda de pressão em função da vazão de ar utilizando a lactose spray dried como substrato caracterizou o regime de fluidização homogênea para a carga de 250g.

Variáveis do processo da granulação por fusão em leito fluidizado com auxílio de planejamento fatorial:

- As variáveis como temperaturas de entrada e saída do ar, umidade relativa e vazão de ar nas condições em estudo mantiveram-se estáveis durante o processo.
- Durante as operações de granulação o processo mostrou-se rápido e reprodutível.

- Devido ao planejamento fatorial utilizado algumas condições tiveram um tempo maior de processo, mas caso o objetivo fosse somente granular o substrato, a operação poderia ter sido realizada em um tempo menor.

Análise da cinética da granulação

- Quando analisada a cinética de granulação, pôde-se observar que o crescimento dos granulados ocorreu de forma linear na faixa de tamanho entre 700 e 800 μm .

Caracterização dos granulados obtidos

- As distribuições granulométricas variaram de acordo com as condições experimentais, sendo que os tamanhos médios dos grânulos formados foram diretamente proporcionais à quantidade de dispersão sólida utilizada.

Avaliação farmacotécnica dos granulados

- A dosagem de CBZ nos granulados foi dependente da quantidade de dispersão sólida aplicada, ou seja, em menor nível os teores variaram entre 22,1 a 23,9 mg/g e no maior nível entre 39 e 50,6 mg/g.
- A densidade compactada foi influenciada linearmente pela quantidade de dispersão sólida, apresentando curvatura no efeito.

- O Fator de Hausner e o Índice de Carr também foram influenciados pela quantidade de dispersão sólida.
- Os ângulos de repouso determinados ficaram abaixo de 40° que segundo a literatura mostram que em todas as condições os grânulos produzidos tiveram um bom fluxo.
- A forma foi significativamente influenciada pela pressão de atomização
- Nas análises dos granulados 3, 9 e 15 utilizando DSC, difração de raio-x e infravermelho pode-se caracterizar a presença da Forma III da CBZ.

Avaliação do perfil de dissolução de cápsulas contendo esses granulados.

- Os perfis de dissolução de cápsulas contendo os granulados 3, 9 e 15 tanto no meio com LSS a 1% quanto em HCL 0,1N tiveram comportamentos semelhantes. A quantidade liberada das amostras 3, 9 e 15 foi diretamente proporcional à quantidade de dispersão sólida utilizada.

O objetivo deste trabalho foi através da granulação com dispersão sólida aumentar a solubilidade da carbamazepina, visto ser um fármaco de baixa solubilidade e biodisponibilidade e isto foi possível verificar.

Portanto através dos resultados obtidos, podemos concluir que a utilização do “Hot Melt” para a granulação em leito fluidizado é viável, rápida e reprodutível, sendo que ajustes no processo serão necessários para a utilização na área farmacêutica.

REFERÊNCIAS

ABBERGER, T. Influence of binder properties, method of addition, powder type and operating conditions on fluid-bed melt granulation and resulting tablet properties. **Pharmazie**, Berlin, v. 56, n. 12, p. 949-952, 2001.

ABBERGER, T.; HENCK, J. O. Mechanism of granule formulation in fluid-bed melt granulation and their effects on tablets properties. **Pharmazie**, Berlin, v. 55, p. 521-524, 2000.

ABBERGER, T.; SEO, A.; SCHAEFER, T. The effect of droplet size and powder particle size on the mechanisms of nucleation and growth in fluid bed melt agglomeration. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 249, p. 185-197, 2002.

ACHANTA, A. S.; ADUSUMILLI, P. S.; JAMES, K. W.; RHODES, C. T. Development of hot melt coating methods. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 23, n. 5, p. 441-449, 1997.

AIKEN, S. P.; BROWN, W. M. Treatment of epilepsy: existing therapies and future developments. **Front. Biosci.**, Tampa, v. 5, p. 124-152, Nov. 2000.

ALLEN, L. V. J.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p. 207-225.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. **Drug information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2000.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vivo drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharm. Res.**, Stuttgart, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V., JR. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. p. 201-246.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2005. p. 264-284.

BARTHELEMY, P.; LAFORET, J. P.; FARAH, N.; JOACHIM J. Compritol®888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 47, p. 87-90, 1999.

BERLINSSON, L. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. **Clin. Pharmacokin.**, Amsterdam, v. 3, p. 128-143, 1978.

BETTINI, R.; BONASSI, L.; CASTORO, V.; ROSSI, A.; ZEMA, L.; GAZZANIGA, A.; GIORDANO, F. Solubility and conversion of carbamazepine polymorphs in supercritical carbon dioxide. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 13, p. 281-286, 2001.

BORINI, G. B.; CARVALHO, T. A.; FREITAS, L. A. P. Estudo da granulação por Hot melt em leito de jorro. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE SISTEMAS PARTICULADOS, 32., 2006, Maringá. **Anais Enemp 2006**. Maringá: Depto de Engenharia Química/Universidade Estadual de Maringá, 2006.

BORINI, G. B. **Revestimento de partículas por solidificação de material fundido em leitos de jorro e fluidizado**: estudo do processo, caracterização das partículas e preparo de comprimidos. 2007. 131 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

BOX, M.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. **Statistics for experimenters**. New York: John Wiley & Sons, 1978.

BRIEN, L. E. O.; TIMMINS, P.; WILLIAMS, A. C.; YORK, P. Use of situ FT-Raman spectroscopy to study the kinetics of the transformation of carbamazepine polymorphs. **J. Pharm. Biom. Anal.**, Oxford, v. 36, p. 335-340, 2004.

BRITAIN, H. G.; FIESE, E. F. Effects of pharmaceutical processing on drug polymorphs and solvates. In: BRITAIN, H. G. (Ed.). **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. p. 331-361.

CANOTILHO, J.; SOUZA, A. T. B.; PINTO, J. A. M. C. Análise térmica. Interesse em tecnologia farmacêutica. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v. 42, n. 4, p. 5-12, 1992.

CONSIGLIERE, V. O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H. G. Aspectos farmacotécnicos relacionados a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. **Rev. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 23-41, 2000.

DAMIAN, F.; BLATON, N.; KINGET, R.; VAN DEN MOOTER, G. Physical stability of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with PEG 6000, Gelucire 44/14 and PVP K30. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 244, p. 87-98, 2002.

DRAGUET-BRUGHMANS, M.; LEFEBVRE, C.; GUYOT-HERMANN, A. M.; BOUCHE, R. Etude physique de dispersions solides de laurylsulfate de papaverine e polyethylenoglicol 4000. **Pharm. Acta Helv.**, v. 59, 310-331, 1984.

ENNIS, B. J.; TARDOS, G. I.; PFEFFER, R. A microlevel-based characterization of granulation phenomena. **Power Technol.**, Amsterdam, v. 65, p. 257-272, 1991.

FAHAM, A.; PRINDERRE, P.; FARAH, N.; EICHIER, K. D.; KALANTZIZ, G.; JOACHIM, J. Hot-Melt Coating Technology. I-Influence of compritol 888 ato and granule size on theophylline release. **Drug Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 167-176, 2000.

FAYED, M. E.; OTTEN, L. **Handbook of powder science & thecnology: Fluidization Phenomena and Fluidized Bed Technology** - Frederick A. Zenz, 2. ed. New York: Chapman & Hall, p. 487 -530, 1997.

FINI, A.; RODRIGUEZ, L.; CAVALLARI, C.; ALBERTINI, B.; PASSERINI, N. Ultrasound-compacted and spray-congealed indomethacin/polyethyleneglycol systems. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 247, p. 11-22, 2002.

FORD, J. L. The current status of solid dispersions. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v. 6, p. 69-87, 1986.

FREITAS L.A.P. **Transferência de calor entre parede e leito de jorro cônico**. 1991. 132f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), Universidade Federal de são Carlos, São Carlos, 1991

GAO, J. Z. H.; JAIN, A.; MOTHERAM, R.; GRAV, D. B.; HUSSAIN, M. A. Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 237, p. 1-14, 2002.

GELDART, D. Types of gas fluidization. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 7, p. 285-292, 1973.

GIOLITO, I. **Termogravimetria e análise térmica diferencial**. São Paulo: Departamento de Química Fundamental/Instituto de Química/Universidade de São Paulo, 1987. 43 p. (Apostila).

GINES, J. M.; SANCHEZ-SOTO, P. J.; JUSTO, A.; VELA, M. T.; RABASCO, A. M. Elaboration and characterization of diazepam polyethylenoglycol 6000 solid dispersions. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 16, p. 2230-2283, 1990.

GOMES-PINHO, J. J. R.; MATOS, J. R.; MERCURI, L. P.; MIYANO, M. H.; STORPIRTIS, S. Application of the thermal analytical methods in pré-formulation study of metformin hydrochloride tablets. **An. Assoc. Bras. Quim.**, v. 47, p.305-307, 1998.

HAMDAMI, J.; MOES, A. J.; AMIGHI, K. Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 260, p. 47-57, 2003.

HENG, P. W. S.; WONG, T. W.; SHU, J. J.; WAN, L. S. C. A new method for the control of size of pellets in the melt pelletization process with a high shear mixer. **Chem. Pharm. Bull.**, Tókyo, v. 47, p. 633-638, 1999.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, São Paulo, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.

JANNIM V.; BERARD, V.; DIAYE, A. N.; ANDRES, C.; POURCELOT, Y. Comparative study of the lubricant performance of Compritol 888 ATO either used by blending or by hot melt coating. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 262, p. 39-45, 2003.

JONES, D. M.; PERCEL, P. J. Coating of multiparticulates using molten material: formulation and process considerations. In: GHEBRE-

SELLASSIE, I. (Ed.). **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994.

JOZWIAKOWSKI, M. J.; JONES, D. M.; FRANZ, R. M. Characterization of a hot-melt fluid coating process for fine granules. **Pharm. Res.**, New York, v. 7, n. 11, p. 1119-1126, 1990.

KAHELA, P.; AALTONEN, R.; LEWING, E.; ANTTILA, M.; KRISTOFFERSSON, E. Pharmacokinetics and dissolution of two crystalline forms of carbamazepine. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 14, p. 103-112, 1983.

KALA, H.; HAACK, U.; POLLANDT, P.; BRESSESINKY, G. Zur polymorphie des carbamazepins. **Acta Pharm. Technol.**, Amsterdam, v. 32, p. 72-77, 1986.

KARATAS, A.; YUSEL, N.; BAYKARA, T. Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. **IL Farmaco**, Amsterdam, v. 60, p. 777-782, 2005.

KHRAHN, F. U.; MIELCK, J. B. Relations between several polymorphic forms and the dihydrate of carbamazepine. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v. 62, p. 247-254, 1987.

KIBBE, A. H. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press, 2000.

KIDOKORO, M.; HARAMIISHI, Y.; SAGASAKI, S.; SHIMIZU, T.; YAMAMOTO, Y. Application of fluidized hot-melt granulation (FHMg) for the preparation of granules for tableting; properties of granules and tablets prepared by FHMg. **Drug Dev. Indus. Pharm.**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 67-76, 2002.

KIPOUROS, K.; KACHRIMANIS, K.; NIKOLAKAKIS, I.; TSERKI, V.; MALAMATARIS, S. Simultaneous quantification of carbamazepine crystal forms in ternary mixtures (I, III, and IV) by diffuse reflectance FTIR spectroscopy (DRIFTS) and multivariate calibration. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 95, p. 2419-2431, 2006.

KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; IRAI, S.; YAMAMOTO, K. Physico chemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 193, p. 137-146, 2000.

KOESTER, L. S.; BERTUOL, J. B.; GROCH, K. R.; XAVIER, C. R.; MOELLERKE, R.; MAYORGA, P.; COSTA, T. D.; BASSANI, V. L. Bioavailability of carbamazepine: β -cyclodextrin complex in beagle dog from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 22, p. 201-207, 2004.

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. **Fluidization engineering**. 2nd ed. Newton: Butterworth-Heinemann, 1991.

LAINE, E.; AURAMO, O.; KAHELA, P. On the structural behaviour of triglycerides with time. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 43, p. 241-247, 1988.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 50, p. 47-60, 2000.

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1989. v. 1, p. 1-69.

LINK, K. C.; SCHLUNDER, E. U. Fluidized bed spray granulation investigation of the coating process on a single sphere. **Chem. Eng. Process.**, v. 36, p. 443-457, 1997.

LOTTER, A. P.; MALAN, C. E. P.; VILLIERS, M. Evaluation of compatibility of tablets excipients with albendazole and closantel using DSC and HPLC. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 23, p. 533-537, 1997.

LOWES, M. M. J.; CAIRA, M. R.; LOTTER, A. P.; VAN DER WATT, J. G. Physicochemical properties and X-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 76, n. 9, p. 744-752, 1987.

MATOS, J. R. **Introdução aos métodos termoanalíticos**. São Paulo: Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito/Instituto de Química/USP, 2001. (Apostila).

MOTHE C. G.; AZEVEDO A.D. **Análise térmica de materiais**. São Paulo: iEditora, 2002. p. 17-249.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; MANDERIOLO, A.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Thermal analysis as a screening technique in preformulation studies of picotamide solid dosage forms. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia,, v. 24, n. 8, 1998. p.747-756.

MURAKAWI, H.; YONEYAMA, T.; NAKAJIMA, K.; KOBAYASHI, M. Correlation between loose density and compactibility of granules prepared by various granulation methods. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 216, p. 159-64, 2001.

NAIMA, Z.; SIRO, T.; GINES-DORADO, J. M.; CHEMTOB, C., CEOLIN, R.; DUGUE, J. Interactions between carbamazepine and polyethyleneglycol (PEG) 6000 characterisation of the physical solid dispersed and eutetic mixtures. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v. 12, p. 395-404, 2001.

NAIR, R.; GONEN, S.; HOAG, S. W. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 240, p. 11-22, 2002.

OUCHIYAMA, N.; TANAKA, T. The probability of coalescence in granulation kinetics. **Ind. Eng. Chem. Proc. Design Dev.**, v. 14, p. 286-289, 1995.

OTSUKA, M.; HASEGAWA, H.; MATSUDA, Y. Effect of binders on polymorphic transformation kinetics of carbamazepine in aqueous solution. **Colloids Surfaces B: Biointerf.**, Amsterdam, v. 17, p. 145-152, 2000.

PAVARINI, P. J.; COURY, J. R. Granulation of an insoluble powder in a spouted bed. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 53, p. 97-103, 1987.

PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; GONZALEZ-RODRIGUEZ, M.L.; CAVALLARI, C.; RODRIGUEZ, L. Preparation and characterization of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.15, p. 71-78, 2002.

PERISSUTTI, B.; RUBESSA, F.; MONEGHINI, M.; VOINOVICH, D. Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 256, p. 53-63, 2003.

PONT, V.; SALEH, D.; STEINMETZ D.; HEMATI, M. Influence of the physicochemical properties on the growth of solid particles by granulation in fluidized bed. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 120, p. 97-104, 2001.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Técnica farmacêutica e farmácia Galênica**. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulberkian, 1996. v. 1, p. 659-864.

ROBERTS, R. J.; PAYNE, R. S.; ROWE, R. C. Mechanical property predictions for polymorphs of sulphathiazole and carbamazepine. **Pharm. Sci.**, Amsterdam, v. 9, p. 277-283, 2000.

RODANTE, F.; VECCHIO, S.; CATALANI, G.; TOMASSETTI, M. Compatibility between active components of a commercial drug. **IL Farmaco**, Amsterdam, v. 57, p. 833-843, 2002.

ROYCE, A.; SURYAWANSHI, J.; SHAH, U.; VISHNUPAD, K. Alternative granulation technique; melt granulation. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 22, p. 917-924, 1996.

SCHAEFER, T.; HOLM, P.; KRISTENSEN, H. G. Melt pelletization in a high shear mixer. II. Power consumption and granule growth. **Acta Pharm. Nord.**, Stpckholm, v. 4, p. 141-148, 1992.

SEO, A.; HOLM, P.; SCHAEFER, T. Effects of droplet size and type of binder on the agglomerate growth mechanisms by melt agglomeration in a fluidised bed. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v. 16, p. 95-105, 2002.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.**, New York, v. 20, p. 215-147, 2003.

SINGLA, A. K.; VIJAN, T. Dissolution of methoxazole from polyethyleneglycols and polyvinylpyrrolidone solid dispersions. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 16, p. 875-882, 1990.

SINCHAIPANID, N.; JUNYAPRASERT, V.; MITREVEJ, A. Application of hot-melt coating for controlled release of propranolol hydrochloride pellets. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 141, p. 203-209, 2004.

SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O.; VERAS, J. W. E. studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermochim. Acta**, Amsterdam, p. 99-106, 2002.

SUTANANTA, W.; CRAIG, D. Q. M.; NEWTON, J. M. An investigation into the effects of preparation conditions and storage on the rate of drug release from pharmaceutical glycerides bases. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 47, p. 355-359, 1995.

SUTANANTA, W.; CRAIG, D. Q. M.; NEWTON, J. M. The effects of ageing on the thermal behaviour and mechanical properties of pharmaceuticals glyceride. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 111, p. 51-62, 1994.

SWEETMAN, S. C. (Ed.). **Martindale**: the complete drug reference. 35 ed. London: Pharmaceutical Press, 2007

TEUNOU, E.; PONCELET, D. Batch and continuous fluid bed coating: review and state of the art. **J. Food Process Eng.**, Maland, v. 53, p. 325-340, 2002.

UMEDA, T.; OHNISHI, N.; YOKOYAMA, T.; KURODA, K.; TATSUMI, E.; MATSUDA, Y. Kinetics of the thermal transition of carbamazepine polymorphic forms in the solid state. **Yak. Zas.**, v. 104, p. 786-792, 1989.

UNITED STATES. Food and Drug Administration (FDA). **Guidance for industry**: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: US Department of Health and Human Services/ Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 1997.

UNITED States Pharmacopeia. 25th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002.

VENKATARAM, S.; KHOHLOKWANE, M.; WALLS, S.H. Differential scanning calorimetry as a quick scanning technique for solid state stability studies. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 21, n. 7, p. 847-855, 1995.

WALKER, G. M.; HOLLAND, C. R.; AHMAD, M. M. N.; CRAIG, D. Q. M. Influence of process parameters on fluidized hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders. **J. Chem. Eng. Sci.**, Oxford, v. 60, n. 14, p. 3867-3877, 2005.

WALKER, G. M.; ANDREWS, G.; JONES, D. Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders. **Powder Technol.**, Amsterdam, v. 165, p. 161-166, 2006.

YANG, D.; KULKARNI, R.; BEHME, R. J.; KOTIYAN, P. N. Effect of the melt granulation technique on the dissolution characteristics of griseofulvin. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 329, p. 72-80, 2007.

YANZE, F. M.; DURU, C.; JACOB, M. A process to produce effervescent tablets; fluidized bed dryer melt granulation. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 26, p. 1167-1176, 2000.