UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Obtenção de grânulos contendo piroxicam através de dispersão sólida
por fusão/solidificação em leite fluidizado

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientada: Marília Marçal de Souza Vieira

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de
Freitas

Ribeirão Preto
2008

RESUMO

VIEIRA, M. M. S. **Obtenção de grânulos contendo piroxicam através de dispersão sólida por fusão/solidificação em leite fluidizado.** 2008. 103 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

A granulação através do uso de dispersões sólidas é um recurso que pode ser utilizado para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis, como no processo de “Hot Melt Granulation” (HMG). Este processo pode ser realizado utilizando-se o aparelho de leite fluidizado, com a atomização de uma dispersão fundida de carreadores solúveis com fármacos pouco solúveis sobre um substrato efetuando sua granulação. Essa é uma alternativa em relação aos métodos de granulação tradicionais, sendo vantajoso por não utilizar solvente. O objetivo deste trabalho foi realizar a granulação de piroxicam por HMG em leite fluidizado com polietilenoglicol (PEG) na forma de dispersão fundida, usando lactose spray dried como substrato com o intuito de aumentar a solubilidade do fármaco que é pouco solúvel em água, classificado como classe 2 (baixa solubilidade e alta permeabilidade) no Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Foi realizada também a avaliação de misturas físicas e dispersões sólidas dos excipientes e do fármaco para obter informações de pré-formulação. O processo de granulação em leite fluidizado foi realizado através de um planejamento fatorial do tipo Box-Behnken, no qual as variáveis de operação carga de substrato, vazão do ar do bico de atomização e altura do bico de atomização foram variadas para a caracterização do processo e o estudo do efeito das variáveis do processo sobre as propriedades dos grânulos também foi realizado. Os grânulos obtidos foram caracterizados pela avaliação das propriedades farmacotécnicas, doseamento, distribuição granulométrica e também pela determinação das propriedades físico-químicas através de análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia no infravermelho e difração de raios-X. O perfil de dissolução de cápsulas contendo os grânulos também foi determinado. De acordo com as análises realizadas, não ocorreram interações nas misturas físicas e dispersões sólidas, nem nos granulados obtidos. Em relação aos grânulos, o resultado da avaliação farmacotécnica demonstrou que a maioria apresentou valores de fluxo excelente e bom. Através da distribuição granulométrica e das imagens dos grânulos obtidas por microscopia eletrônica de varredura (M.E.V.), pode-se observar que ocorreu a aglomeração das partículas de lactose pela atomização da dispersão de piroxicam e PEG 4000. Na avaliação do perfil de dissolução, os grânulos mostraram-se com uma solubilidade superior ao piroxicam isolado, sendo a granulação por “Hot Melt” em leite fluidizado um processo vantajoso em relação aos métodos atuais de granulação.

Palavras chave: Granulação, Dispersão sólida, Hot Melt, Piroxicam, Leite fluidizado.

ABSTRACT

Vieira, M. M. S. **Preparation of granules containing piroxicam through solid dispersion by fusion/solidification in a fluidized bed.** 2008. 103 p. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Granulation through solid dispersions may be employed to increase drug solubility as in the Hot Melt Granulation (HMG). Fluidized beds are used in the procedure, which by atomizing a melted dispersion of soluble carriers and low solubility drugs on a substrate produces the desired granulation. This is an advantageous alternative to traditional granulation methods since solvents are not involved. The objective of this study was to granulate the low solubility drug, piroxicam, by HMG in a fluidized bed with polyethylene glycol (PEG) in the form of a melted dispersion and dried lactose spray as the substrate. The drug has low aqueous solubility and is classified as Class 2 (low solubility and high intestinal permeability) in the Biopharmaceutical Classification System (BCS). Physical mixtures and solid dispersions of excipients and drug were previously tested as to obtain pre-formulation data. A factorial planning of the Box-Behnken type was used for the granulation in a fluidized bed, with the operation variables as substrate load, air stream velocity through the atomizing outlet and its height being varied to characterize the process and to verify their effects on the granule properties. Characterization of the granules was by evaluation of pharmacotechnical properties, dosage of active principle, granule size distribution and also by physicochemical analyses. These were by differential scanning calorimetry (DSC), infrared spectroscopy and X-ray diffraction. Interactions in the physical mixtures, solid dispersions and granules were not detected. The dissolution profile of capsules containing the granules was determined. Evaluation results showed that most granules had excellent to good flux properties. Granulometric distribution and scanning electron microscopy (SEM) images indicated agglomeration of lactose particles by the atomization of the piroxicam-PEG dispersion. Evaluating the granule dissolution profiles it was shown that they were more soluble than piroxicam only. These results suggest that granulation by Hot Melt in a fluidized bed is process with advantages when compared to methods currently used.

Keywords: Granulation; Solid Dispersions; Hot Melt; Piroxicam; Fluidized Bed

INTRODUÇÃO

O piroxicam é um fármaco com propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas. De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (AMIDON *et al.*, 1995), o piroxicam é classificado como classe 2, que compreende fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade e cuja dissolução é a etapa que controla a sua velocidade de absorção.

Devido à baixa solubilidade apresentada por muitos fármacos, algumas técnicas têm sido estudadas para torná-los mais solúveis. Dentre estas a transformação em sais, a formação de complexos, a inclusão em ciclodextrinas e as dispersões ou soluções sólidas.

A dispersão sólida é uma alternativa recomendada devido ao seu custo acessível, sendo que esta pode ser descrita como uma forma farmacêutica intermediária em que uma ou mais substâncias ativas são dispersas em carreador biologicamente inerte no estado sólido. Os carreadores usados devem ter como característica serem solúveis em água e aumentar a velocidade de dissolução dos fármacos pouco solúveis aumentando deste modo sua biodisponibilidade (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

Tradicionalmente, as dispersões sólidas são obtidas pelo método de fusão e pelo método de evaporação de solvente, mas outras tecnologias também têm sido utilizadas, como a atomização da dispersão no estado fundido sobre um substrato para que ocorra sua granulação, técnica que recebe o nome de “Hot Melt Granulation”, ou ainda o recobrimento do substrato, o “Hot Melt Coating”. Na “Hot Melt Granulation” a granulação tradicional é substituída por um processo que realiza todas as etapas em um só módulo, sem a necessidade do uso de solventes, o que

traz várias implicações ao processo.

Vários equipamentos podem ser utilizados para o preparo de grânulos com dispersões em fusão, dentre estes o leito fluidizado. O recobrimento das partículas é realizado através da atomização do excipiente fundido sobre as partículas em fluidização, onde o líquido colide e se espalha nas partículas. O crescimento das partículas pode ocorrer por dois mecanismos distintos, sendo estes a aglomeração entre as partículas ou o recobrimento destas, com a formação de uma camada ao redor de uma única partícula (HEMATI *et al.*, 2003; LINK; SCHLÜNDER, 1997).

A “Hot Melt Granulation” é um processo pouco explorado no Brasil, é uma tecnologia que tem algumas vantagens quando comparada aos métodos atuais de granulação, como a ausência de solventes orgânicos e aquosos sendo assim mais rápido, o que traz grandes vantagens se transferido para escala industrial.

Este trabalho tem como objetivos o preparo de grânulos de piroxicam com polietilenoglicol através da técnica de “Hot Melt Granulation” em leito fluidizado usando como excipiente fundido uma dispersão do fármaco com o carreador e como substrato lactose, com o intuito de aumentar a solubilidade do fármaco. Para isto, foi utilizado um estudo de planejamento fatorial variando diferentes condições de processo, e estudando a influência destas sobre os grânulos obtidos. Também foi feita a caracterização de misturas físicas, dispersões sólidas, e dos grânulos através da avaliação das características físico-químicas e das propriedades farmacotécnicas. Os perfis de dissolução de cápsulas contendo os grânulos obtidos, e sua comparação com cápsulas contendo somente o fármaco também foi avaliada.

CONCLUSÃO

Na avaliação da solubilidade preliminar, o PEG 4000 apresentou melhores resultados no aumento da solubilidade do piroxicam em relação ao PEG 6000 e foi escolhido para a execução do trabalho.

As misturas físicas e dispersões sólidas não apresentaram interações entre fármaco e carreador nem alteração da forma polimórfica do piroxicam quando avaliadas por DSC, espectroscopia de infravermelho e difração de raios-X, apesar da proporção 1:1PX:PEG na avaliação por DSC ter apresentado um certo desvio nos valores de fusão, o que não foi confirmado pelas outras análises. Quanto a avaliação da solubilidade, misturas físicas e dispersões sólidas demonstraram um discreto aumento em relação à solubilidade do piroxicam sozinho, sendo a proporção 1:15 PX: PEG com melhores resultados.

Em relação aos grânulos, a análise de variância sobre os valores da densidade compactada mostrou um efeito significativo de 10% na avaliação da interação dos termos Q_a e H_n . No FH e IC, a maioria dos experimentos foi classificada com valores de fluxo excelente e bom, e ocorreu um efeito significativo a 5% em W_s^2 e de 1% em Q_a , onde os melhores resultados de fluxo se alternavam entre valores maiores e menores de carga de lactose (250 e 500g), e para os menores valores de vazão do ar do bico. Os valores de ângulo de repouso tiveram características de fluxo excelente e boa, e ocorreu significância de 10% no termo H_n^2 , onde a altura mais adequada para melhor característica de fluidez seria 0 cm.

Quanto ao teor de fármaco nos grânulos, estes não sofreram grande variação do valor teórico desejado. Já na distribuição granulométrica, pelo acentuado aumento de tamanho dos grânulos, pode-se afirmar que ocorreu a aglomeração das

partículas de lactose pela atomização da dispersão fundida de piroxicam e PEG 4000, e não o seu revestimento. Isto pode ser confirmado também pela observação das imagens dos grânulos obtidas pela M.E.V. Na avaliação da D_{50} ocorreu um efeito significativo de 10% no fator Q_a , onde com maiores valores de Q_a , obtêm-se menores valores de D_{50} .

A avaliação da cinética de granulação mostrou coerência na maioria dos experimentos, pois conforme o tempo de processo era maior, os tamanhos médios dos grânulos (D_{50}) foram sendo maiores.

Quanto à caracterização físico-química dos grânulos, nas análises de DSC, espectroscopia de infravermelho e difração de raios-X não foi possível caracterizar interações ou modificações polimórficas do fármaco nos grânulos produzidos, devido a pequena quantidade de fármaco de que é composto os grânulos.

No perfil de dissolução, a liberação do fármaco nos grânulos foi de acordo com o limite determinado pela farmacopéia, e quanto ao perfil de dissolução apresentado pelo fármaco sozinho, os grânulos mostraram-se com uma solubilidade bem superior ao piroxicam isolado.

Pode-se concluir que o objetivo proposto para o trabalho foi atingido, pois granulação de piroxicam por “Hot Melt” em leito fluidizado mostrou-se como um processo estável, que apresentou um bom rendimento e é uma metodologia a ser usada para o aumento da solubilidade do piroxicam.

REFERÊNCIAS

ABBERGER, T.; SEO, A.; SCHÆFER, 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, T. C. Development of hot melt coating methods. **Drug Dev. Ind Pharm.**, Philadelphia, v. 23, n. 5, p. 441-9, 1997.

AHUJA, N.; KATARE, O. P.; SINGH, B. Studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 65, n. 1, p. 26-38, 2007.

ALMEIDA, C.; ROCHA, S. C. S. Fluidodinâmica de sementes de brócolis em leite fluidizado e leite de jorro. **Scientia Agrícola**, Piracicaba, v. 59, p. 645-652, 2002.

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

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, JR. **Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. p. 215.

AULTON, M. E. **Deliniamento de formas farmacêuticas**. Tradução: George G. Ortega et al. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 369-382.

AVIS, K. E.; SHUKLA, A. J.; CHANG, R. **Pharmaceutical unit operations: coating**. Buffalo Grove: Interpharm Press, 1999. p. 196 (Drug manufacturing technology series, 3)

BARTHELEMY, P.; LAFORÊT, 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.

BORINI, G. B.; CARVALHO, T. A., FREITAS, L. A. P. Estudo da granulação por "Hot-Melt" em leito fluidizado. In: Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados, 32, 2006, Maringá, Paraná.

CAVALLARI, C.; ALBERTINI, B.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, M. L.; LORENZO, R. Improved dissolution behaviour of steam-granulated piroxicam. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 54, p. 65-73, 2002.

DAMIAN, F.; BLATON, N.; NAESENS, L.; BALZARINI, J.; KINGET, R.; AUGUSTIJNS, P.; MOOTER, G. V. D. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v. 10, p. 311-322, 2000.

FAHAM, A.; PRINDERRE, P.; FARAH, N.; EICHLER, K. D.; KALANTZIS, G.; JOACHIM, J. Hot-melt coating technology. I. Influence of Compritol 888 Ato and granule size on theophylline release. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 167-176, 2000.

FAURE, A.; YORK, P.; ROWE, R. C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation process: a review. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 52, p. 269-277, 2001.

FAYED, M. E.; OTTEN, L. **Handbook of powder science & thecnology**. 2nd. ed. New York: Chapman & Hall, 1997. 487 p.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2000.

FERNÁNDEZ, M.; RODRÍGUEZ, I. C.; MARGARIT, M. V.; CEREZO, A. Characterization of solid dispersions of piroxicam / polyethylene glycol 4000. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 84, p. 197-202, 1992.

FERNÁNDEZ, M.; MARGARIT, M. V.; RODRÍGUEZ, I. C.; CEREZO, A. Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol 4000. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 98, p. 29-35, 1993.

FLORENCE; A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. Tradução Zuleika Rothschild et al. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003. p. 37; 60.

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

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

GUPTA, M. K.; TSENG, Y. C.; GOLDMAN, D.; BOGNER, R. H. Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules. **Pharm. Res.**, New York, v. 19, n. 11, p. 1663-1671, 2002.

HEMATI, M.; CHERIF, R.; SALEH, K.; PONT, V. Fluidized bed coating and granulation: influence of process-related variables and physicochemical properties on the growth kinetics. **Powder Tech.**, Lausanne, v. 130, p. 18-34, 2003.

IVESON, S. M.; LITSTER, J. D.; HAPGOOD, K.; ENNIS, B. J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation process: a review. **Powder Tech.**, Lausanne, v. 117, p. 3-39, 2001.

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

KARATAS, A.; YÜKSEL, 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.

KENNEDY, J. P.; NIEBERGALL, P. J. Development and optimization of a solid dispersion hot-melt fluid bed coating method. **Pharm. Dev. Tech.**, Philadelphia, v. 1, n. 1, p. 51-62, 1996.

KIDOKORO, M.; SASAKI K.; HARAMIISHI, Y.; MATAHIRA, N. Effect of crystallization behavior of polyethylene glycol 6000 on the properties of granules prepared by fluidized hot-melt granulation (FHMg). **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v. 51, n. 5, p. 487-493, 2003.

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. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 67-76, 2002.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário terapêutico guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 21.7.

KOZJEK, F.; GOLIC, L.; ZUPET, P.; PALKA, E.; VODOPIVEC, P.; JAPELJ, M. Physico-chemical properties and bioavailability of two crystal forms of piroxicam. **Acta Pharm. Iugosl.**, Zagreb, v. 35, p. 275-281, 1985.

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. **Fluidization engineering**. 2nd ed. Newton, USA: Butterworth-Heinemann, 1991. p. 1-2, 77-78.

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

LINK, K. C.; SCHLÜNDER, E. Fluidized bed spray granulation. Investigation of the coating process on a single sphere. **Chem. Eng. Proc.**, Amsterdam, v. 36, p. 443-457, 1997.

LIU, J.; ZHANG, F.; MCGINITY, J. W. Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 52, p. 181-190, 2001.

LYONS, J. G.; HALLINAN, M.; KENNEDY, J. E.; DEVINE, D. M.; GEEVER, L. M.; BLACKIE, P.; HIGGINBOTHAM, C. L. Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 329, n. 1-2, p. 62-71, 2006.

MIHALIC, M.; HOFMAN, H.; KUFTINEC, J.; KRILE, B.; CAPLAR, V.; KAJFEZ, F.; BLAZEVIC, N. Piroxicam. **Anal. Prof. Drug Subst.**, San Diego, v. 15, p. 509-531, 1986.

MURAKAMI, 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. 159-164, 2001.

P. R VADEMECUM. 9. ed. São Paulo: Soriak, 2003. p. 159.

PAN, R. N.; CHEN, J. H.; CHEN R. R. L. Enhancement of dissolution and bioavailability of piroxicam in solid dispersion systems. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 26, n. 9, p. 989-994, 2000.

PASSERINE, N.; ALBERTINI, B.; PERISSUTTI, B.; RODRIGUEZ, L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 318, p. 92-102, 2006.

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.

PIGNATELLO, R.; FERRO, M.; PUGLISI, G. Preparation of solid dispersions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acrylic polymers and studies on mechanisms of drug-polymer interactions. **AAPS PharmSciTech.**, New York, v. 3, n. 2, p. 1-11, 2002.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Caloute Gulbenkian, 1995. p. 314; 362.

RECK, G.; DIETZ, G.; LABAN, G.; GÜNTHER, W.; BANNIER, G.; HÖHNE, E. X-Ray studies on piroxicam modifications. **Pharmazie**, Eschborn, v. 43, p. 477-481, 1988.

ROCHA, S. C. S. Recobrimento de comprimidos. In FREIRE, J. T.; SARTORI, D. J. **M. Tópicos especiais em secagem**. São Paulo, 1992, cap 8, p. 297.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; WELLER P. J. (Eds.). **Pharmaceutical excipients 2001**. Single-user Windows Version 2.0. Washington: American Pharmaceutical Association, 2001. CD-ROM

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorption of eutectic mixtures. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v. 9, p. 866-872, 1961. APUD in SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.**, Redding, v. 20, n. 2-3, p. 215-247, 2003.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 88, n. 10, p. 1058-1066, 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.**, Redding, v. 20, n. 2-3, p. 215-247, 2003.

SWEETMAN S. C. **Martindale**: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 2007. Electronic version.

TACHIBANA, T.; NAKAMURA, N. A method for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: dispersion of beta-carotene by polyvinylpyrrolidone. **Kolloid-Z Polym**, v. 203, p. 130-133, 1965. APUD in SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.**, Redding, v. 20, n. 2-3, p. 215-247, 2003.

TAN, H. S.; SALMAN, A. D.; HOUNSLOW, M. J. Kinetics of fluidised bed melt granulation I: the effect of process variables. **Chem. Eng. Sci.**, Amsterdam, v. 61, p. 1585-1601, 2006.

TANTISHAIYAKUL, V.; KAEWNOPPARAT, N; INGKATAWORNWONG, S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 143, p. 59-66, 1996.

TANTISHAIYAKUL, V.; KAEWNOPPARAT, N; INGKATAWORNWONG, S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 181, p. 143-151, 1999.

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

TORRE, P. L.; TORRADO, S; TORRADO, S. Preparation, dissolution and characterization of praziquantel solid dispersions. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v. 47, n. 11, p. 1629-1633, 1999.

UNITED STATES PHARMACOPEIA USP 30 – NF25. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007. (e-book made especially for Arabswell Lawrence. CD-ROM.)

VALIZADEH, H.; ZAKERI-MILANI, P.; BARZEGAR-JALALI, M.; MOHAMMADI, G.; DANESH-BAHREINI, M. A.; ADIBKIA, K.; NOKHODCHI, A. Preparation and characterization of solid dispersions of piroxicam with hydrophilic carriers. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 33, p. 45-56, 2007.

VERHOEVEN, E.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Xanthan gum to tailor drug release of sustained-release ethylcellulose mini-matrices prepared via hot-melt extrusion: in vitro and in vivo evaluation. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 63, p. 320-330, 2006.

VREČER, F.; SRČIČ, S.; ŠMID-KORBAR, J. Investigation of piroxicam polymorphism. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 68, p. 35-41, 1991.

VREČER, F.; VRBINC, M.; MEDEN, A. Characterization of piroxicam crystal modifications. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 256, p. 3-15, 2003.

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. **Chem. Eng. Science**, Amsterdam, v. 60, p. 3867-3877, 2005.

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

WALKER, G.; BELL, S.; VANN, M.; ZHAI, H.; JONES, D.; ANDREWS, G. Pharmaceutically engineering powders using FHMg. The effects of process parameters and formulation variables. **Chem. Eng. Res. Design.**, Colchester, v. 85, n. A7, p. 981-986, 2007a.

WALKER, G. M.; BELL, S. E. J.; ANDREWS, G.; JONES, D. Co-melt fluidized bed granulation of pharmaceutical powders: Improvements in drug bioavailability. **Chem. Eng. Sci.**, Amsterdam, v. 62, p. 451-462, 2007b.

WERNER, S. R. L.; JONES, J. R.; PATERSON, A. H. J.; ARCHER, R. H.; PEARCE, D. L. Air-suspension particle coating in the food industry: Part I – state of the art. **Powder Tech.**, Lausanne, v. 171, p. 25-33, 2007.

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.

YÜKSEL, N.; KARATAS, A.; ÖZKAN, Y.; SAVASER, A.; ÖZKAN, S. A.; BAYKARA, T. Enhanced bioavailability of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol: in vitro and in vivo evaluation. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v. 56, p. 453-459, 2003.

ZHU, Y.; SHAH, N. H.; MALICK, W.; INFELD, M. H.; MCGINITY, J. W. Controlled release of a poorly water-soluble drug from hot-melt extrudates containing acrylic polymers. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v. 32, p. 569-583, 2006.