UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Desenvolvimento de dispersões sólidas microparticuladas
contendo carbamazepina por *spray congealing***

Rodrigo Molina Martins

Ribeirão Preto

2010

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Desenvolvimento de dispersões sólidas microparticuladas
contendo carbamazepina por *spray congealing***

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

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientado: Rodrigo Molina Martins

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas

Ribeirão Preto

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Martins, Rodrigo Molina

Desenvolvimento de dispersões sólidas microparticuladas contendo carbamazepina por *spray congealing*.

166 p.: Il.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências

Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração:

Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Freitas, Luis Alexandre Pedro de

1. *spray congealing*. 2. dispersão sólida 3. carbamazepina 4. micropartículas 5. planejamento experimental

RESUMO

MARTINS, R. M. **Desenvolvimento de dispersões sólidas microparticuladas contendo carbamazepina por *spray congealing***. 2010. 166f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

O melhoramento das propriedades de dissolução de produtos farmacêuticos é extremamente importante, visto que houve um aumento de fármacos de baixa solubilidade disponibilizados no mercado farmacêutico nos últimos tempos. Várias técnicas têm sido utilizadas para melhorar as propriedades de dissolução destes fármacos como a cominuição, o uso de surfactantes e o preparo de dispersões sólidas. A preparação de dispersões sólidas é um método útil para dispersar moléculas de fármaco em uma matriz sólida hidrofílica. A técnica de *spray congealing* é usada para produção de micropartículas não necessitando de solventes orgânicos ou aquosos. O presente trabalho teve o objetivo de produzir micropartículas de dispersão sólida contendo carbamazepina (CBZ) preparadas por *spray congealing* e estudar a influência dos parâmetros do processo. A CBZ foi usada como fármaco modelo por apresentar baixa solubilidade e ser o medicamento de primeira escolha no tratamento da epilepsia psicomotora. Inicialmente foram preparadas dispersões sólidas usando como carreador o polioxilglicerídeo (Gelucire® 50/13), e os polietilenoglicóis (PEG 4000 e PEG 6000) nas proporções 1:9, 1:5 e 1:1 (fármaco:carreador), pelo método da fusão e posteriormente submetidas a estudos de solubilidade, onde a dispersão sólida com Gelucire® 50/13 (1:9) mostrou melhor solubilidade em relação a CBZ pura, sendo selecionada para o processo de produção de microparticulados por *spray congealing*. As micropartículas foram obtidas utilizando um planejamento experimental do tipo Box-Behnken, estudando os seguintes parâmetros: vazão de dispersão, vazão do ar de resfriamento e pressão de atomização num total de 15 experimentos. Os microparticulados foram caracterizados pelos estudos de tamanho de partícula, densidade aparente, densidade compactada, fator de Hausner, índice de Carr, ângulo de repouso, eficiência de encapsulação, atividade de água, solubilidade, teor de umidade e rendimento do processo, sendo todas estas propriedades avaliadas pela técnica de superfície de resposta (ANOVA). A análise estatística demonstrou que o rendimento sofreu influência das três variáveis enquanto que o teor de umidade foi dependente apenas da vazão de dispersão. As demais propriedades não sofreram influência significativa dos parâmetros estudados. A dispersão sólida, a mistura física e as micropartículas de CBZ em Gelucire® 50/13 tiveram suas características físico-químicas avaliadas por difração de raios-x, espectroscopia em infravermelho, microscopia de plataforma a quente e análises térmicas (DSC e TG). Os resultados das análises mostraram que não ocorreram interações físico-químicas entre o fármaco e o carreador. No entanto, o processo de preparo da dispersão conduziu uma mudança no estado cristalino da CBZ convertendo parcialmente a forma polimórfica III para uma forma I. Os microparticulados apresentaram fluxo de bom a moderado com bons rendimentos (50-80 %), baixo teor de umidade (< 2%), atividade de água menor que 0,550 e boa eficiência de encapsulação (99,5 a 112 %). O tamanho médio das micropartículas variou de 53,09 a 78,75 µm.e sua morfologia analisada por microscopia eletrônica de varredura mostrou forma esférica, superfície lisa com algumas irregularidades e aparentemente não porosa. A solubilidade da CBZ contida nas micropartículas apresentou um aumento de 2,70 vezes em relação ao fármaco puro. As características do estado sólido das micropartículas foram semelhantes às da dispersão sólida. As micropartículas estudadas conduziram a um aumento na taxa de dissolução *in vitro* da CBZ comparada a sua respectiva dispersão sólida e a CBZ pura. Portanto, o *spray congealing*, é um método promissor para ser empregado e desenvolvido na fabricação de micropartículas de fármacos pouco solúveis.

Palavras-chaves: carbamazepina, dispersão sólida, *spray congealing*, micropartículas.

ABSTRACT

MARTINS, R. M. **Development of carbamazepine microparticulated solid dispersions by spray congealing**. 2010. 166f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Improvement of dissolution properties of pharmaceutical products is extremely important, especially because the percentage of poor water soluble drugs has increased in the pharmaceutical market lately. Several techniques have been used to improve the dissolution properties of drugs such as grinding, the use of surfactants and preparation of solid dispersions. The preparation of solid dispersions is a useful method for disperse the drug molecules in a hydrophilic solid matrix. The spray congealing technique is used for production of microparticles and do not require organic or aqueous solvents. This work aimed to produce microparticles of solid dispersion prepared by spray congealing and to study the influence of process parameters. Carbamazepine (CBZ) was used as model drug due to its poor solubility and because it is the first choice drug for the treatment of psychomotor epilepsy. Initially solid dispersions were prepared using as carriers polyoxylglyceride (Gelucire® 50/13), and polyethylene glycols (PEG 4000 and PEG 6000) in the proportions 1:9, 1:5 and 1:1 (drug: carrier), applying the hot melt method. Solid dispersion with Gelucire® 50/13 (1:9) showed better solubility compared to pure CBZ, being selected for the further production of microparticles by spray congealing. The microparticles were obtained using a Box Behnken experimental design, studying the following parameters: flow rate of liquid dispersion, flow rate of cooling air and atomizing pressure for a total of 15 experiments. The microparticles were characterized by studies of particle size, bulk density, compacted density, Hausner factor, Carr index, angle of repose, encapsulation efficiency, water activity, solubility, moisture content and yield of the process. These effects were analyzed by response surface technique (ANOVA). Statistical analysis showed that the yield was influenced by all three variables while the moisture was only dependent on the flow dispersion. The other properties were not significantly influenced by the parameters. The solid dispersion, physical mixture and microparticles of CBZ in Gelucire® 50/13 had their physical and chemical characteristics evaluated by x-ray diffraction, infrared spectroscopy, hot stage microscopy and thermal analysis (DSC and TG). The analysis of the results showed that there were no physical-chemical interactions between the drug and carrier. However, the preparation process of dispersion has led to a change in the crystalline state of CBZ, partially converting the polymorphic form III to the polymorphic form I. The microparticles showed good to moderate flow and good yields (50-80%), low moisture content (<2%), water activity lowerless than 0.550 and good encapsulation efficiency (99.5 to 112%) The average size microparticles ranged from 53.09 to 78.75 µm. The morphology was analyzed by scanning electron microscopy and showed spherical shape, smooth surface with minor irregularities and apparently non-porous. The solubility of CBZ in the microparticles showed an increase of 2.70 times the solubility CBZ alone. The characteristics of microparticulated solid dispersions were similar to that of the solid dispersion. The microparticles studied led to an increase in dissolution rate of CBZ *in vitro* compared to its corresponding solid dispersion and pure CBZ. Therefore, the spray congealing is a promising method to be developed and employed in the manufacture of microparticles of poorly soluble drugs.

Keywords: carbamazepine solid dispersion, spray congealing, microparticles.

1 INTRODUÇÃO

O interesse em melhorar as propriedades de dissolução de ingredientes ativos farmacêuticos (IAF) tem crescido significativamente nos últimos anos em virtude da demanda de fármacos pouco solúveis no mercado farmacêutico nos últimos anos (SHARMA et al, 2009). Fármacos pouco solúveis representam um problema por apresentarem baixas biodisponibilidade e taxa de dissolução (FINI et al., 2005). Portanto, além da permeabilidade, a solubilidade e a dissolução de um fármaco são parâmetros fundamentais para sua biodisponibilidade oral (CAVALLARI et al., 2007). Junto com a micronização, outros métodos têm sido propostos para aumentar a taxa de dissolução de IAF, tais como a produção de sais ou complexos solúveis, o uso de surfactantes e a preparação de dispersões sólidas (FINI et al., 2002).

O termo dispersão sólida tem sido utilizado para descrever formas farmacêuticas em que o fármaco é disperso em uma matriz biologicamente inerte, geralmente com o propósito de aumentar a biodisponibilidade oral. Chiou e Riegelman (1971) definem esse sistema como a dispersão de um ou mais ingredientes ativos em uma matriz inerte fundida. Com isto, a liberação *in vitro* é aumentada quando comparada a formas farmacêuticas convencionais. Os tipos de matrizes utilizados na preparação de dispersões sólidas são constituídos por polímeros hidrofílicos como polietilenoglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP) e matérias de baixo peso molecular como açúcares ou excipientes lipofílicos (ceras e lipídios) (CRAIG, 2002; SAVOLAINEN et al., 2002). Apesar de intensamente pesquisada, a aplicação de dispersões sólidas em produtos farmacêuticos é limitada. A razão para isso pode ser devida a problemas com o método de preparação, reprodutibilidade relacionada às propriedades físico-químicas de formas farmacêuticas, transposição de escala do método de produção e/ou estabilidade (SERAJUDDIN, 1999; BREITENBACH, 2002). Uma das alternativas para superar esses obstáculos seria o emprego de técnicas, como por exemplo, a tecnologia de microencapsulação, que auxilia na obtenção de formas farmacêuticas a partir de dispersões sólidas, e garante uma maior homogeneidade do produto final.

A microencapsulação é uma tecnologia que consiste na aplicação de um revestimento relativamente fino a pequenas partículas de sólidos, gotículas líquidas ou quantidades de gás (na faixa de 1 a 1000 µm) promovendo uma

proteção completa ou parcial destas substâncias (CHAMBI; ALVIM; BARRERA-ARELLANO, 2007). O emprego desses sistemas possibilita o mascaramento dos sabores e dos odores indesejáveis eventualmente apresentados pelo princípio ativo, podendo também protegê-lo de fatores ambientais ou dos riscos proporcionados pelo próprio material encapsulado. Pós muito finos podem ser encapsulados para evitar que se aglomerem e os produtos podem ter sua densidade modificada por esse processo. Além disso, uma aplicação de grande importância das micropartículas na área farmacêutica consiste na modulação da liberação dos princípios ativos, proporcionando ao medicamento uma liberação modificada ou sítio-específica, com inúmeras vantagens terapêuticas e econômicas (SILVA et al., 2003). As vantagens terapêuticas são: liberação precisa de baixas doses de fármacos potentes, redução da concentração do fármaco em outros locais que não os órgãos ou tecidos alvo e proteção dos compostos lábeis, antes e depois da administração, até exercerem a sua ação farmacológica (SILVA et al., 2003). As micropartículas também promovem um considerável aumento da taxa de dissolução de fármacos com baixa solubilidade como é o caso da indometacina, antiinflamatório praticamente insolúvel em água (FINI; CAVALLARI; OSPITALI, 2008).

As tecnologias mais utilizadas para se obter micropartículas são a coacervação, evaporação de solvente, leito fluidizado, extrusão, *spray drying* e *spray congealing*. Recentemente a técnica de *spray congealing*, também conhecida como *spray chilling* ou *spray cooling*, está ganhando considerável atenção, especialmente do ponto de vista da segurança e rapidez (ALBERTINI et al., 2008). O *spray congealing* também apresenta a vantagem de produzir micropartículas com forma esférica, tamanhos na escala micrométrica, e o fármaco é distribuído uniformemente dentro de todo o volume da partícula (ILIC et al., 2009). Além do mais, nas últimas duas décadas, o *spray congealing* tem atraído atenção, pois não requer o uso de solventes aquosos ou orgânicos, sendo considerada uma técnica ambientalmente correta, e quando comparada a outras técnicas como o *spray drying* consome menos energia e tempo (PASSERINI et al., 2009). Outra vantagem é a facilidade de produção em larga escala devido ao fato de poder ser operada continuamente eliminando etapas de produção (EMAS; NYQVIST, 2000). Nesta técnica as micropartículas são obtidas a partir de uma dispersão (mistura do fármaco e carreador fundido,

geralmente 10°C acima do ponto de fusão do carreador) que é nebulizada através de um bico atomizador produzindo gotículas que posteriormente entram em contato com uma corrente de ar frio causando a solidificação do veículo e formando as micropartículas (PASSERINI et al., 2002).

Uma aplicação que vem sendo estudada é o uso do *spray congealing* na preparação de micropartículas lipídicas carregadas com proteínas e peptídeos. O desenvolvimento de sistemas de liberação contendo estas substâncias é uma tarefa desafiadora, já que, é necessário manter a proteína íntegra e bioativa durante o processo de encapsulação. A técnica também vem demonstrando ótimos resultados em estudos de perfis de dissolução *in vitro*, visto que o desenvolvimento de formulações visando o melhoramento da taxa de liberação de fármacos pouco solúveis representa um importante desafio na área farmacêutica (FINI, CAVALLARI; OSPITALI, 2008). O *spray congealing* foi empregado com sucesso na preparação de micropartículas carregadas com fármacos pouco solúveis como a carbamazepina (PASSERINI et al, 2002), indometacina (FINI et al., 2002), o praziquantel (PASSERINI et al., 2006), diclofenaco (CAVALLARI et al. , 2005), glimepirida (ILIC et al., 2009), entre outros.

Assim o *spray congealing* surge como uma tecnologia promissora na manufatura de micropartículas de fármacos pouco solúveis, melhorando consideravelmente a taxa de dissolução desses fármacos.

Este trabalho visou à preparação de dispersões sólidas de carbamazepina (CBZ) com os carreadores polioxilglicerídeo (Gelucire® 50/13), e polietilenoglicóis (PEG 4000 e PEG 6000) para estudos de melhoramento da solubilidade da CBZ. A dispersão de CBZ com Gelucire® 50/13 liquefeito foi utilizada para obter micropartículas usando a técnica de *spray congealing*. Através de um planejamento experimental do tipo Box-Behnken, foi possível estudar a influência de alguns fatores deste processo sobre parâmetros como tamanho de partícula, rendimento do processo (ILIAC et al, 2009), eficiência de encapsulação (ALBERTINI, et al, 2008), escoabilidade (ARAÚJO, TEXEIRA, FREITAS, 2010), entre outros (AULTON, 2005). As micropartículas foram caracterizadas com o uso de técnicas específicas para avaliação de suas características físico-químicas e farmacotécnicas (DHIRENDRA, 2009).

6. CONCLUSÕES

Na primeira etapa deste trabalho pode-se concluir que o preparo e obtenção da dispersão sólida de CBZ com Gelucire® 50/13 na proporção de 1:9 melhorou de maneira significativa a solubilidade da carbamazepina quando comparada ao fármaco puro.

Nos estudos físico-químicos a CBZ e o Gelucire 50/13 mostraram ser estáveis a temperaturas abaixo de 200 °C. O preparo da dispersão sólida (1:9) mostrou que não houve interações entre fármaco e carreador. Entretanto, a fusão e tempo de aquecimento conduziu a formação da forma I da CBZ, evidenciada pelos resultados de difração de raio-X e HSM.

Na segunda etapa de preparo e obtenção das micropartículas a técnica de *spray congealing* mostrou-se muito rápida e eficiente. Todos os experimentos apresentaram bons rendimentos (54 a 80 %), baixo teor de umidade (<2 %), baixa atividade de água (<0,550) e bom conteúdo de fármaco.

Com a utilização do planejamento Box-Benhken pôde-se estudar as variáveis do processo, evidenciando a influência dessas variáveis nos resultados obtidos. As variáveis influenciaram no processo de maneira significativa nos resultados de rendimento e teor de umidade.

Na avaliação da escoabilidade dos microparticulados os experimentos mostraram fluxo de bom a moderado utilizando técnicas simples e rápidas para sua caracterização.

Os estudos do tamanho e morfologia mostraram que as partículas possuem um tamanho entre 53,09 a 78,75 µm, com forma esférica, superfície lisa com algumas irregularidades e aparentemente não porosa.

Para todas as micropartículas a solubilidade da CBZ apresentou um aumento semelhante à dispersão sólida, sendo aproximadamente 2,70 vezes maior do que a da CBZ pura.

As características do estado sólido das micropartículas foram semelhantes à da dispersão sólida (1:9), ou seja, com ausência de interações químicas e com a formação do polimorfo I.

As micropartículas estudadas conduziram a um aumento na taxa de dissolução *in vitro* da CBZ quando comparada a sua respectiva dispersão sólida e a CBZ pura. Portanto, o *spray congealing*, é um método promissor

para ser empregado na fabricação de micropartículas de fármacos pouco solúveis, merecendo ser estudado aprofundadamente.

REFERÊNCIAS

AFTABROUCHAD, C.; DOELKER, E. Preparation methods for biodegradable microparticles loaded with water-soluble drugs. **STP Pharma Sciences**, v. 2, p. 365- 380, 1992.

AMBROGI, V.; PERIOLI, L.; MARMOTTINI, F.; ACCORSI, O.; PAGANO, C.; RICCI, M.; ROSSI, C. *Role of mesoporous silicates on carbamazepine dissolution rate enhancement*. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 113, p. 445 – 452, 2008.

AMERI, M.; MAA, Y-F. Spray drying of biopharmaceuticals: stability and process considerations, **Drying Technology**, v. 24, p. 763-768, 2003.

AMIDON; G. L.; LENNERNAS; H.; SHAH; V. P.; CRISON; JR. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, p. 413-420, 1995.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberações de fármacos**. 6 ed. São Paulo. Editora premier, 2000, 508 p.

ALBERTINI, B.; PASSERINI, N.; PATTARINO, F.; RODRIGUEZ, L. New spray congealing atomizer for the microencapsulation of highly concentrated solid and liquid substances. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, p. 348-357, 2008.

ARAÚJO, R. R. TEIXEIRA C. C. C., FREITAS L. A. P. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid feed, **Drying**

Technology, v. 28 p. 412-421, 2010.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Atmed, 2005. 34~36p.

BABU, V. R.; AREEFULLA, S. H.; MALLIKARJUN, V. Solubility and dissolution enhancement: An overview. **Journal of Pharmacy Research**, v. 3p. 141-145, 2010.

BORINI, G.B.; ANDRADE, T. C.; FREITAS, L.A.P. Hot melt granulation of coarse pharmaceutical powders in a spouted bed. **Powder Technology**, v. 189, p. 520-527, 2009..

BORINI, G.B.; FREITAS, L.A.P. **Study on the Spray Congealing of a Pharmaceutical Wax**. Proceedings of 15th International Drying Symposium, Ed. A.S. Mujumdar and I. Farkas, Budapest, Hungary, p. 1169-1173, 2006..

BOX, M. J.; HUNTER, W. G.; HUNTER, J. S. *Statistics for Experimenters: An Introduction to Design*. New York: **John Wiley & Sons**, 1978.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Resolução, RE nº 901, de 29 de maio de 2003, publicada no diário oficial da união, 02 de junho de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. Brasília, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. RE nº 899, de 29 de maio de 2003, Brasília, 2003.

BREITENBACH, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.54, p. 107-117, 2002.

BREITENBACH, J.; LEWIS, J. Two concepts, one technology: controlled

release and solid dispersion with meltrex. **In Modified-Release Drug delivery technology**, p. 125-134, 2005.

CEBALLOS, A.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; CORTI, G.; MURA, P. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. **II Farmaco**, v. 60, p. 913-918, 2005.

CHAMBI, H. N. M.; ALVIM, I.D.; BARRERA-ARELLANO, D.; GROSSO, C. R. F. Solid lipid microparticles containing water-soluble compounds of different molecular mass: production, characterization and release profiles. **Food Research International**, v. 41, p. 229-236, 2008.

CHARSLEY, E. L. Complementary Thermal Analysis Methods in Thermal Analysis Techniques and Applications, **The Royal Society of Chemistry, Cambridge**, p. 68-74, 1992.

CHAVDA, H. V.; PATEL, C. N.; ANAND, I. S. Biopharmaceutics classification system. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v.1, p. 62-69, 2010.

CHOPRA, S., MOTWANI, S., K., IQBAL, Z., TALEGAONKAR, S., AHMAD, F., J., KHAR, R., K. Optimisation of polyherbal gels for vaginal drug delivery by Box-Benhken statistical design. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 67, p. 120-131, 2007.

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

DAMIAN, F.; BLATON, N.; NAESSENS, L.; BALZARINI, J.; KINGET, R.; AUGUSTIJNS, P.; MOOTER DEN, G. V. Physicochemical characterization of solid dispersion of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, p. 311-322, 2000.

DESAI, J.; ALEXANDER, K.; RIGA, A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. **International Journal of Pharmaceutics** v. 308, p. 115–123, 2006.

DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K.; Solid dispersions: a review, **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22 (2009); pp. 234-246.

DOSHI, D. H.; RAVIS, W. R.; BETAGERI, G. V. Carbamazepine and polyethylene glycol solid dispersions: Preparation, *in vitro* dissolution, and characterization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, p. 1167-1176, 1997.

DRESSMAN, J. R.; AMIDON, G. L.; REPPAS, C.; SHAH, V. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 15, p. 11-22, 1998.

DRESSMAN, J. B.J.; HEMPESTALL, J.; REPPAS, C. The BCS: Where do we go from Here? **Pharmaceutical Technology**, p. 68-76, 2001.

DORMANB, R. G. The atomization of liquid in a flat spray, *British Journal of Applied Physics* v. 3,p. 189-192, 1952.

EMAS, M.; NYQVIST, H. Methods of studying aging and stabilization of spray-congealing solid dispersions with carnauba wax. I. Microcalorimetric investigation. **International Journal of Pharmaceutics**, v, 197, p. 117-127, 2000.

FERREIRA, S. L. C.; BRUNS, R. E.; FERREIRA, H. S.; MATOS, G. D.; DAVID, J. M.; BRANDÃO, G. C.; SILVA, E. G. P.; PORTUGAL, L. A.; REIS, P. S.; SOUZA, A. S.; SANTOS, W. N. L. Box-Behnken design: Na alternative for the optimization of analytical methods. **Analytica Chimica Acta**. v.597, p. 179-186, 2007.

FINI, A.; MOYANO, J. R.; PERZ-MARTINEZ, J. I.; RABASCO, A. M. Diclofenac salts, II. Solid dispersions in PEG 6000 and Gelucire 50/13. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 60, p. 99-11, 2005.

FINI, A.; CAVALLARI, C.; OSPITALI, F. Rhaman and thermal analysis of indomethacin/PVP solid dispersion enteric microparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 409-420, 2008.

Freitas, L. A. P., Andrade, T. C., Teixeira, C. C. C., Tacon, L. A., Tsukada, M. **Innovative applications of spray drying**. Chapter No 1 of Advances in Chemical Engineering/ ed. Maria Jose San Jose, Transworld Res. Network, Kerala, India, 2010 1-12p.

GHOSH SK. **Functional coatings and microencapsulation: A general perspective**. Ch 1. Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Green BK. 1960. US Patent Re 24:899.

GIBBS, B. F.; KERMASHA, S.; ALLI, I.; MULLIGAN, C. N. Encapsulation in the food industry: a review. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**. v. 50, p. 213-224, 1999.

GUO, C.; STINE, K., J.; KAUFFMAN, J., F.; DUOB, W., H. Assessment of the influence factors on in vitro testing of nasal sprays using Box-Benhen experimental design. **European Journal of pharmaceutical sciences**, v. 35, p. 417-426, 2008.

HANDANI, J.; MÖES, A.; AMIGHI, K. Physical and thermal characterisation of Precirol® and Compritol® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. **International of Pharmaceutics**, v. 260, p.47-57, 2003.

HITE, M.; TURNER, S.; FEDERICI, C. Part 1: Oral delivery of poorly soluble drugs, **PMPS Summer**, v. 1, p. 38-40, 2003.

HÖTER, D.; DRESSMAN, J. B.; Influence physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal. **Advanced drug delivery reviews**, v

46,p. 75-87, 2001.

HUANGA, J.; WIGENT, R. J.; BENTZLEY, C. M.; SCHWARTZ, J. B. Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery. Effect of drug loading on release kinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 319, p. 44-54, 2006.

ILIC, I.; DREU, R.; BURJAK, M.; HOMAR, M.; KERK, J.; SRCIC, S. Microparticle size control and glimepiride microencapsulation using spray congealing technology. **International Journal Pharmaceutics**, v. 381, p. 176-183, 2009.

JACHOWICZ, R. Dissolution rates of partially water-soluble drugs from solid dispersion systems. I. Predinisolone. **International Journal of Pharmaceutics**, v, 35, p. 1-5, 1987.

JAFARI, S. M.; ASSADPOOR, E.; HE, Y.; BHANDARI, B. Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying. **Drying technology**, v. 26, p. 816-835, 2008.

JEFERRY, G. H.; BASSET, J.; MENDHAM, J.; DENNEY, R. C. **Vogel: análise química quantitativa**. 5 ed. LTC Editora, Rio de janeiro, 1992.

JOHARI, G. P.; KIM, S.; SHANKER, R. M. Dielectric studies of molecular motions in amorphous solid and ultraviscous acetaminophen. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 94, p. 2207-2223, 2005.

JYOTHI, N. V. N.; PRASANNA, P. M.; SAKARKAR, S. N.; PRABHA, K. S.; RAMAIAH, P. S.; SRAWAN, G. Y. Microencapsulation techniques, factor influencing encapsulation efficiency. **Journal of microencapsulation**, v. 27, p. 187-197, 2010.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, L. Nomenclatura, padrões e apresentação dos

resultados em análise térmica. **Cerâmica**, São Paulo, v.26, n.121, 1980, p.17-24,

KANENIWA, N., YAMAGUCHI, T., WATARI, N., OTSUKA, M. Hygroscopicity of carbamazepine crystalline powders. **Yakugaku Zasshi**, v. 104, p. 184-190, 1984..

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

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; BIKIARIS, D. Application of PVP/HPMC miscible blends with enhanced mucoadhesive properties for adjusting drug release in predictable pulsatile chronotherapeutics. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, p. 115-126, 2006.

KAS, H. S.; ONER, L. *Handbook of Pharmaceutical controlled release technology*. New York: **Marcel-Dekker**, 2000. p. 301-328.

KILLEN, M. J. The process of spray drying and spray congealing. **Pharmaceutical Engineering**, v. 13, p. 56-64, 1993.

KOBAYASHI, Y.; ITO, S.; ITAI, S.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties bioavailability of carbamazepine polymorphs and dehydrate. **International of Pharmaceutics**, v. 193, p. 137-146, 2000.

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

LINGAM, M.; VENKATESWARLU, V. Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble drug using cosolvency and solid dispersion techniques. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v. 1, p. 349-356, 2009.

LLOYD, G. R.; CRAIG, D. Q. M.; SMITH, A. A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v.48, p. 59-65, 1999.

MACHISTE, E. O.; GIUNCHEDI, P.; SETTI, M.; CONTE, U. Characterization of carbamazepine in systems containing a dissolution rate enhancer. **International journal of pharmaceutics**, v. 126, p. 65-72, 1995.

MCCARRON, P. A.; DONNELLY, R. F.; AL-KASSAS R. Comparison of a novel spray congealing procedure with emulsion-based methods for the micro-encapsulation of water-soluble drugs in low melting point triglycerides. **Journal of Microencapsulation**, v. 25, p. 365-378, 2008.

MASCHKE, A.; BECKER, C.; EYRICH, D.; KIERMAIER, J.; BLUNK, T.; GOPFERICH, A. Desenvolviment of a spray congealing process for the preparation of insulin-loaded lipid microparticles and characterization thereof. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, p. 175-187, 2007.

MAYOCLINIC.COM. Tools for healthier lives. Drugs & Supplements. Disponível em: <http://www.mayoclinic.com/health/drug-information/DR600349>. Acesso em: 27 de novembro de 2008.

NAIR, R.; GONEN, S.; STEPHEN, W. H. Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine. **International of Pharmaceutics**, v. 240, p. 11-22, 2002.

OKONOGI, S.; OGUCHI, T.; YONEMOCHI, E.; PUTTIPIPATKHACHORN, S.; YAMAMOTO, K. Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 156, p. 175-180, 1997.

OTSUKA, M.; OHFUSA, T.; MATSUDA, Y. Effect of bindeof polymorphic transformation kinetics of carbamazepine in aqueous solution. **Colloids**

surfaces B: Biointerferencis, v. 17, p. 145-152, 2000.

PAGLIARUSSI, R. S., BASTOS, J. K.; FREITAS, L. A. P. Fluid bed drying of Guarana (*Paullinia cupana* HBK) extract: effect of process factors on caffeine content. **AAPS PharmaSciTech**. 7 (2), article - 54, 2006.

PARIKH, R.H.; PARIKH, J. R.; DUBEY, R. R.; SONY, H. N.; KAPADIA, K. N. Poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres containing 5-fluorouracil: optimization of process parameters. **AAPS PharmaSciTech**. v 4, n.2, E. 13, 2003.

PARROT, E., L. **Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceutics**. Minneapolis: Burgess Publishing Company; 1970. 3-11p.

PASSERINI, P.; PERISSUTTI, B.; MONEGHINI, M.; VOINOVICH, D.; ALBERTINI, B.; CAVALLARI, C.; RODRIGUEZ, L. Characterization of carmazepine-gelucire 50/13 microparticles prepared by a spray-congealing process using ultrasounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, p. 699-707, 2002.

PASSERINI, N.; PERISSUTI, B.; ALBERTINI, B.; VOINOVICH, D.; MONEGHINI, M.; RODRIGUEZ, L. Controlled release of verapamil hydrochloride from waxy microparticles prepared by spray congealing. **Journal of Controlled release**, v. 88, p. 263-275, 2003.

PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; PERISSUTI, B.; RODRIGUEZ, L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 318, p. 92-102, 2006.

POKHARKAR, V. B.; MANDPE, L. P.; PADAMWAR, M. N.; AMBIKE, A. A.; MAHADIK, K. R.; PARADKAR, A. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. **Powder Technology**, v. 167 p. 20-25, 2006.

PORTERO, A.; REMUNANLOPEZ, C.; VILAJATO, J. L. Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the poorly water soluble drugs nifedipine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 175, p. 75-84, 1998.

POUT, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European Journal of pharmaceutical sciences**, v. 29, p. 278-287, 2006.

PRABHU, S.; ORTEGA, M.; MA, C. Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro dissolution and permeability characteristics of a poorly water-soluble model drug, piroxicam. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, p. 209-216, 2005.

RATES, A. L. R.; OLIVEIRA, W. P. Spray drying conditions and encapsulation composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles. **Powder technology**, v. 171, p. 7-14, 2007.

RODRIGUES, M. I.; LEMMA, A. F. *Planejamentos de experimentos e otimização de processos*. Campinas, SP: **Casa do Espírito Amigo Fé e Amor**, 2009.

RUSTICHELLI, C.; GAMBERINI, G.; FERIOLI, V.; GAMBERINI, M. C.; FICARRA, R.; TOMMASINI, S. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 23, p. 41-54, 2000.

SAVOLAINEN, M.; KHOO, C.; GLAD, H.; DAHLQVIST, C.; JUPPO, A.M. Evaluation of controlled-release polar lipid microparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 244, p. 151-161, 2002.

SEO, A.; HOLM, P.; KRISTENSEN, H. G.; SCHAEFER, T. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. **International of Pharmaceutics**, v. 259, p. 161-171, 2003.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorption of eutectic mixtures. II. A absorption of fused conglomerates of chloramphenicol and urea in rabbits. **Chemical Pharmaceutical Bull**, v.12, p. 134-144, 1964.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorption of eutectic mixtures. II. A comparison of the behavior of eutectic mixturesof sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. **Chemical Pharmaceutical Bull**, v.9, p. 866-872, 1961.

SEO, A.; HOLM, P.; KRISTENSEN, H. G.; SCHAEFER, T. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 259, p. 161–171, 2003.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Physicochemical characterization of solid dispersions of carbamazepine formulated by supercritical carbon dioxide and conventional solvent evaporation method. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 9, 2002.

SERAJUDDIN, A.T.M. Solid Dispersion of poorly water-soluble: early promises, subsequent problems, and recents breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical sciences*, v. 88 (10): 1058-1066, 1999.

SHARMA, D.; SONI, M.; KUMAR, S.; GUPTA, G. D. Solubility enhancement – Eminent role in poorly soluble drugs. **Research Journal Pharmacy and Technology**, v. 2, p. 220-224, 2009.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista**

Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 39, p. 01-20, 2003.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para a determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 515-527, 2007.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. *Ciências Farmacêuticas Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro, **Guanabara Koogan**, 2009, p. 25-28.

SUTANANTA, W.; CRAIG, D. Q. M.; NEWTON, J. M. The effects of ageing on the thermal behavior and mechanical properties of pharmaceutical glycerides. **International of Pharmaceutics**, v.111, p. 51-62, 1994.

SWARBRIK, J. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York London: **Informa**, 2007. p. 766-777.

UNITED STATES PHARMACOPEIA USP 30 – NF25. Rockville:The United States Pharmacopeial Convection, 2007.

VAN DROOGE, D. J.; HINRICHS, W.L.J.; VISSER, M.R. FRIJLINK, H.W. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 310 p. 220–229, 2006.

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

VERRECK,G.; DECORTE, A.; HEYMANS, K.; ADRIAENSEN, J.; GLEEREN, D.; JACOBS, A.;LIU, D.; TOMASKO, D.; ARIEN, A.; PEETERS, J.; ROMBAUT, P.; VAN DEN MOOTER, D.; BREWSTER, M. E. The effect of pressurized

carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, p. 349-358, 2005.

VERRECK, G.; DECORTE, A.; HEYMANS, K.; ADRIAENSEN, J.; LIU, D.; TOMASKO, D. L.; ARIEN, A.; PEETERS, J.; ROMBAUT, P.; VAN DEN MOOTER, G.; BREWSTER, M. E. The effect of supercritical CO₂ as a reversible plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion of itraconazole with EC 20 cps. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 40, p. 153–162, 2007.

VILHELMSSEN, T.; ELIASSEN, H.; SCHAEFER, T. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics** v. 303, p. 132-142, 2005.

VITEZ, I. M.; NEWMAN, A. W.; DAVIDOVICH, M.; KIESNOWSKI, C. The evolution of hot-stage microscopy to aid solid-state characterizations of pharmaceutical solids. **Thermochimica Acta**, V. 324 p. 187-196, 1998.

WANG, A. J.; LU, Y. P.; SUN, R. X. Recent progress on the fabrication of hollow microspheres. **Material science and engineering A**, v. 406, p. 1-6, 2007.

WON, D-H.; KIM, M-S.; LEE, S.; PARK, J-S.; HWANG, S-J. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, p. 199-208, 2005.

WURSTER, D. E. 1953. US Patent 2648609.