UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Desenvolvimento de micropartículas
gastro-resistentes contendo azitromicina por *spray-drying*

Daniel Antonio Garbim Verones

Ribeirão Preto
2010

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Desenvolvimento de micropartículas
gastro-resistentes contendo azitromicina por *spray-drying*

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: Daniel Antonio Garbim Verones

Orientador: Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas

Ribeirão Preto

2010

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha Linda esposa Paula

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus pelas oportunidades que tive até hoje e por poder concluir esta importante etapa de minha vida.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais Antonio e Fátima, pelo incentivo e apoio que me possibilitaram chegar a este momento.

À minha esposa Paula, que esteve comigo durante todo o período do mestrado me apoiando e confortando nos momentos de dificuldade.

Agradeço também ao suporte da equipe do Laboratório de Física Industrial e Processos Farmacêuticos, aos que já concluíram seus trabalhos e iniciaram novos desafios... e, aos novos que chegaram, desejo muita perseverança e sucesso em seus projetos.

Ao Professor Luis Alexandre que me acolheu em seu laboratório e soube compreender as limitações de tempo que eu tive durante a execução dos trabalhos. Agradeço a ele pela orientação e amizade oferecida durante todo esse período.

À empresa Ourofino Agronegócio, nas pessoas de Lucimara e Claudinéia, pela compreensão e abertura para que eu iniciasse o mestrado e conduzisse as atividades paralelamente ao meu trabalho.

Agradeço à equipe do laboratório analítico do PDI da Ourofino, especialmente a Raquel, Ellen e Giovanna, pelo auxílio, orientação e disponibilidade da sua estrutura e equipamentos para a condução de parte das atividades práticas do projeto.

Aos meus colegas de trabalho que me apoiaram e me deram suporte durante os períodos em que estive ausente da empresa com minhas idas e vindas entre a Ourofino e o campus da USP.

*“É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar.
É melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias frios em casa me esconder.
Prefiro ser feliz embora louco,
que em conformidade viver”*

Martin Luther King

RESUMO

VERONES, D. A. G. **Desenvolvimento de micropartículas gastro-resistentes de azitromicina por *spray-drying***. 2010. 110p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos utilizado principalmente no tratamento de infecções de pele e do trato respiratório. Suas propriedades farmacocinéticas lhe conferem ampla distribuição e acumulação tecidual. Devido à sua baixa biodisponibilidade (37%) e instabilidade ao pH ácido, foram investigadas alternativas para o desenvolvimento de microparticulados com propriedade gastro-resistente para aplicação em diferentes formas farmacêuticas. As micropartículas de azitromicina foram obtidas pela técnica de secagem por pulverização (*spray-drying*) com o polímero pH-dependente Eudragit[®] L30-D55 e trietilcitrate como plastificante. O desenvolvimento experimental seguiu um planejamento fatorial tipo Box-Behnken de quatro variáveis em três níveis. As micropartículas foram caracterizadas pela densidade aparente, densidade compactada, fator de Hausner, índice de Carr, ângulo de repouso e cromatografia líquida. O processo de secagem foi avaliado pelo rendimento e recuperação da azitromicina. A partir das características físicas do microparticulado e o rendimento do processo foram escolhidas três micropartículas para avaliação mais detalhada, contendo 15, 30 e 45% de polímero de revestimento sobre a concentração de azitromicina dihidrato. Estas foram avaliadas por difração de raios-X, calorimetria, infra-vermelho, microscopia eletrônica de varredura e teste de dissolução. Os fatores que mais influenciaram o processo de secagem e obtenção das micropartículas foram a concentração de Eudragit[®] L30D-55 e a temperatura do ar de secagem, sendo que, quanto menor a concentração de polímero e maior a temperatura de secagem melhores foram os rendimentos do processo. A recuperação da azitromicina para todas as micropartículas foram superiores a 80%. As micropartículas apresentaram baixa densidade aparente, porém com propriedades de fluxo que variaram de bom a excelente na maioria das condições de preparação. As avaliações por calorimetria e difração de raios-X sugerem que a azitromicina está encapsulada. Isto pode ser confirmado por meio das imagens da microscopia eletrônica de varredura que revelaram estruturas esféricas e uniformes. As micropartículas com maiores concentrações de polímero apresentaram as melhores características com proteção gástrica, acima de 50%, e são candidatas promissoras para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais gastro-resistentes contendo azitromicina.

Palavras-chave: microencapsulação, secagem por nebulização, Eudragit[®] L30-D55, superfície de resposta.

ABSTRACT

VERONES, D. A. G. **Development of azithromycin gastric-resistance microparticles by *spray-drying***. 2010. 110p. Dissertation (Master Degree). Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto – University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

The azithromycin is an antibiotic of the macrolide class used in cutaneous and respiratory infections treatments. Its pharmacokinetics properties confer a large cell distribution and accumulation in tissues. Due to its small bioavailability (37%) and acid pH instability, alternatives to the development of gastric-resistance microparticles to be uses in different pharmaceuticals forms were investigated. Azithromycin microparticles were obtained through spray-drying technique with the pH-dependent polymer Eudragit® L30-D55 and triethyl citrate as plasticizer. The experimental development followed a factorial planning Box-Behnken with four factors in three levels. The microparticles were characterized by bulk density, tapped density, Hausner ratio, Carr index, repose angle and HPLC. The drying process was evaluated by azithromycin yield and recover. From the microparticles physics parameters and the process yield, three samples were chosen to be better evaluated. The samples contained 15, 30 and 45% of coat polymer over azithromycin dehydrate. They were evaluated by X-ray powder diffraction (XRPD), calorimetry, infrared, surface electronic microscopy (SEM) and dissolution assay. The factors that most affected the drying process and the microparticles development were Eudragit® L30D-55 concentration and drying air temperature, and lower was the polymer amount and higher was the drying air temperature, better was the process yield. The azithromycin recover for all microparticles were superior to 80%. The microparticles presented low bulk density, but good flow properties for the great part of the samples. The calorimetry and the XRPD evaluations suggest that azithromycin is encapsulated, what can be confirmed through SEM pictures, which showed uniform and spherical structures. The microparticles with higher polymers concentrations showed the best characteristics with gastric protection above 50% and they are promising candidates to the development of oral solid pharmaceutical forms containing gastro-resistant azithromycin.

Keywords: microencapsulation, atomization, Eudragit® L30-D55, surface response methodology.

1. INTRODUÇÃO

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos (ZHANG et al., 2007) utilizado amplamente na clínica no tratamento de infecções de pele e do trato respiratório (ADAMS, 2003). Devido à sua estrutura química a azitromicina é sensível ao pH ácido (ZHANG et al., 2009), vindo a apresentar baixa biodisponibilidade, em torno de 37% (NIGHTINGALE, 1997). Tem como efeitos colaterais mais significativos distúrbios gastrointestinais como enjôo, vômito e diarreia (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2004; RANG; DALE; RITTER, 2001).

A estabilidade da azitromicina foi avaliada por Zhang et al. (2009) que concluíram que a azitromicina tem instabilidade em pH abaixo de 6,3, e quanto menor o pH maior é o grau de degradação. Estudos relatados por Girard et al. (1987) mostraram queda de 10% na concentração de azitromicina em soluções com pH 2,0 em 80 minutos.

Nos trabalhos de Zgoulli et al. (1999) foram desenvolvidas microcápsulas de claritromicina e eritromicina com Eudragit® L30-D55 com o intuito de mascarar o sabor desagradável dos macrolídeos e protegê-los da degradação devido à sensibilidade desse grupo de substância ao pH ácido.

Com o intuito de minimizar os efeitos adversos da azitromicina, principalmente os efeitos gastrointestinais e reduzir o número de doses administradas, trabalhos têm investigado o uso de micropartículas de liberação prolongada de azitromicina, onde é administrado uma única dose de 2 gramas em vez do protocolo convencional de múltiplas dose de 500mg (LIU et al., 2007; CHANDRA et al., 2007). Dentro deste contexto, micropartículas gastro-resistentes contendo azitromicina teriam aplicação para a redução dos efeitos gástricos deste fármaco, visto que este seria liberado apenas no intestino devido ao revestimento pH dependente.

Um dos processos para a obtenção de formas gastro-resistentes é através da microencapsulação, que pode ser feita por meio de diferentes técnicas, como *spray-drying*, *spray-cooling*, *spray-chilling*, extrusão, lipossomas, liofilização, coacervação, polimerização interfacial, e outros. Dependendo das características físico-químicas do núcleo, da composição da parede e da técnica de microencapsulação utilizada, as micropartículas terão características, funcionalidades, estruturas e formatos

distintos. Na Figura 1 são apresentadas algumas dessas estruturas (Gibbs¹, 1999 apud GHARSALLAONI et al., 2007).

Figura 1. Diferentes tipos de estrutura e morfologia de microcápsulas (Gibbs¹, 1999 apud GHARSALLAONI et al., 2007).

Entre as técnicas para obtenção de microcápsulas destaca-se o método físico por *spray-drying* ou secagem por atomização, técnica escolhida para a condução deste trabalho. Apesar da secagem por nebulização ter sido proposta muito anteriormente, esta técnica de microencapsulação foi desenvolvida em meados de 1870 e vem sendo aperfeiçoada até hoje. Consiste na atomização de um líquido sob uma corrente de gás aquecido para a obtenção instantânea de um pó. A característica do produto final vai depender do líquido de alimentação e das condições de operação (PATEL; PATEL; SUTHAR, 2009; GHARSALLAONI et al., 2007). Além do que, este método possibilita a obtenção direta de micropartículas,

¹ GIBBS, et al. *Encapsulation in the food industry: a review*. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, Basingstoke, v.50, p.213–224, 1999.

sem a necessidade da utilização de outras técnicas em conjunto (FREITAS et al., 2010).

Para a condução dos experimentos foi optado por um delineamento fatorial fracionário do tipo Box-Behnken de quatro variáveis independentes e três níveis. A escolha do planejamento adequado é importante e está diretamente ligada ao número de variáveis envolvidas no estudo, a disponibilidade de matéria-prima, a viabilidade do número de ensaios que podem ser executados e do custo do processo em estudo (RODRIGUES; IEMMA, 2005).

A caracterização física dos microparticulados foi realizada por diversas técnicas buscando avaliar as propriedades no nível molecular por espectroscopia de infravermelho, cristalinidade e comportamento térmico; no nível de partícula pela morfologia e de propriedades mecânicas importantes do pó para aplicações farmacêuticas, como densidade aparente e fluxo (BRITTAİN et al., 1991).

O doseamento e gastro-resistência foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência e através do ensaio de dissolução. A completa caracterização das micropartículas permite vislumbrar futuras aplicações destas na preparação de formas farmacêuticas sólidas para administração por via oral da azitromicina com a eliminação dos problemas gástricos associados a este fármaco.

2. CONCLUSÕES

O processo de *spray-drying* se mostrou uma técnica eficaz para a obtenção de micropartículas de azitromicina com Eudragit® L30-D55, obtendo rendimentos acima de 50%, mesmo em escala laboratorial.

A recuperação da azitromicina após o processo de formação e secagem das micropartículas por *spray-drying* foram superiores a 80% em todos os 27 experimentos conduzidos no delineamento experimental.

Os microparticulados obtidos com azitromicina dihidrato, Eudragit® L30-D55 e trietilcitrate por *spray-drying* apresentaram-se com baixa propriedade de fluxo porém com boas características de compressibilidade.

O modelo Box-Behnken se mostrou eficiente para a avaliação de quatro variáveis independentes no processo de *spray-drying* sem a necessidade da condução de um grande volume de experimentos.

As variáveis mais significantes no processo de obtenção das micropartículas foram a temperatura de secagem do *spray-drying* (T_{AO}) e a concentração de polímero (E/A).

Das 27 amostras foram escolhidas três dentre as concentrações de polímero que apresentaram os melhores rendimentos no processo e as mais adequadas características físicas para o microparticulado, foram elas: SB06, SB21 e SC23.

As concentrações de 30 e 45% de polímero (E/A de 1,0 e 1,5) foram as que resultaram nas micropartículas com melhor encapsulamento da azitromicina, diante das avaliações de análise térmica por DSC, difratometria de raio-x, infra-vermelho e MEV, sendo finalmente, confirmados pelo estudo de dissolução.

As fotomicrografias por MEV mostraram que as micropartículas obtidas são esféricas e com superfície homogênea e lisa.

O perfil de dissolução das micropartículas mostrou que a concentração de 15% de polímero sobre a quantidade de azitromicina (E/A de 0,5) não foi suficiente para garantir nenhum grau de proteção gástrica a azitromicina, por outro lado, as concentrações de 30 e 45% (E/A de 1,0 e 1,5) proporcionaram uma proteção acima de 50% a azitromicina.

Comparado ao insumo de azitromicina bruto, que mostrou-se altamente instável em meio ácido (Tabela 28), as formulações SB21 e SC23 obtidas pela técnica de *spray-drying* com Eudragit® L30-D55 se mostraram altamente

promissoras para o desenvolvimento de um microparticulado gastro-resistente de azitromicina visando a aplicação em formas farmacêuticas sólidas de uso oral como cápsulas, comprimidos e suspensões.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, H. R. Farmacologia e terapêutica em veterinária. 8.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2003.
- ADEYEYE, M. C.; MWANGI, E.; KATONDO, B.; JAIN, A.; ICHIKAWA, H.; FUKUMORI, Y. Dissolution stability studies of suspension of prolonged-release diclofenac microparticles prepared by the Wurster process: I. Eudragit-based formulation and possible drug-exciipient interaction. **Journal of Microencapsulation**, London, v. 22, n.4, p. 333-342, 2005.
- AMERI, M.; MAA, Y. Spray drying of biopharmaceuticals; stability and process considerations. **Drying Technology**, London, v.24, p.763-768, 2006.
- AMSDEN, G. W. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotcs. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v.18, p.S11-S15, 2001.
- ANDREWS, G. P.; JONES, D. S.; DIAK, O. B.; MCCOY, C. P.; WATTS, A. B.; MCGINITY, J. W. The manufacture and characterization of hot-melt extruded enteric tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v.69, p.264-273, 2008.
- ARAUJO, R. R.; TEIXEIRA, C. C. C., FREITAS, L. A. P. The preparation of ternary solid dispersion of na herbal drug via spray drying of liquid feed. **Drying Technology**, London, v.28, p.412-421, 2010.
- ARSHADY, R. Microcapsules for food. **Journal of Microencapsulation**, London, v.10, n.4, p.413-435, out-dez. 1993.
- AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. Tradução de George. G. Ortega et al. 2.ed. São Paulo, Artmed, 2005.

- BANDO H.; MCGINITY, J. W. Physicochemical properties of enteric films prepared from aqueous dispersions and organic solutions. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.313, p.43-48, 2006.
- BECK, R. C. R. POHLMANN, A. R. ; GUTERRES, S. S. Nanoparticle-coated microparticles: preparation and characterization. **Journal of Microencapsulation**, London, v.21, n.5, p.499-512, 2004.
- BERTOLINI, A. C; SIANI, A. C.; GROSSO, C. R. F. Stability of monoterpenes encapsulated in gum arabic by spray-drying. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v.49, p.780-785, 2001.
- BETTINETTI, G.; MURA, P.; SORRENTI, M.; FAUCCI, M. T.; NEGRI, A. Physical characterization of picotamide monohydrate and anhydrous. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Easton, v.8, n.11, nov. 1999.
- BOONLEANG, J.; PANRAT, K.; TANTANA, C.; KRITTATHANMAKUL, S.; JINTAPAKORN, W. Bioavailability and pharmacokinetic comparison between generic and branded azithromycin capsule: a randomized, double-blind, 2-way crossover in healthy male thai volunteers. **Clinical Therapeutics**, Princeton, v.29, n.24, p. 703-710, 2007.
- BORINI, G. B.; ANDRADE, T. C.; FREITAS, L. A. P. Hot melt granulation of coarse pharmaceutical powders in a spouted bed. **Powder Technology**, Amsterdam, v.189, p.520-527, 2009.
- BRITTAIN, H. G.; BOGDANOWICH, S. J.; BUGAY, D. E.; DEVINCENIS, J.; LEWEN, G.; NEWMAN, A. W. Physical characterization of pharmaceutical solids. **Pharmaceutical Research**, New York, v.8, n.8, p.963-973, 1991.
- CHANDRA, R.; LIU, P.; BREEN, J. D.; FISCHER, J.; XIE, C.; LABAIE, R.; BENNER, R. J.; BENINCOSA, L. J.; SHARMA, A. Clinical pharmacokinetics and

gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin. **Clinical Pharmacokinetics**, New York, v.46, n.3, p.247-259, 2007.

CROTTS, G.; SHETH, A.; TWIST, J.; GHEBRE-SELLASSIE, I. Development on an enteric coating formulation and process for tablets primarily composed of a highly water-soluble, organic acid. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v.51, p.71-76, 2001.

ESPOSITO, E.; CERVELLATI, F.; MENEGATTI, E.; NASTRUZZI, C.; CORTESI, R.. Spray dried Eudragit microparticles as encapsulation devices for vitamin C. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.242, p.329-334, 2002.

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

FERREIRA, S. L. C.; BURNS, R. E.; FERREIRA, H. S.; SILVA, E. G. P.; SANTOS, W. N. L.; QUINTELLA, C. N.; DAVID, J. M.; ANDRADE, J. R.; BREITKREITZ, M. C.; JARDIM, I. C. S. F.; NETO, B. B. Statistical designs and response surface techniques for the optimization of chromatographic system. **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v.1158, p.2-14, 2007b.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. Princípios físico-químicos em farmácia. Tradução de Zuleika Rothschild et al. São Paulo, Edusp, 2003.

FREITAS, L. A. P.; ANDRADE, T. A.; TEIXEIRA, C. C. C.; TACON, L. A.; TSUKADA, M. Innovative applications of spray drying. In: JOSE, M, J. S. (Ed.). **Advances in chemical engineering**. Kerala: Transworld Research Network, 2010, cap. 1, p. 1-13.

- GANDHI, R.; PILLAI, O, THILAGAVATHI, R.; GOPALAKRISHMAN, B.; KAUL, C. L.; PANCHAGNULA, R. Characterization of azithromycin hydrates. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v.17, p.175-184, 2002.
- GHARSALLAOUI, A.; ROUNDAUT, G.; CHAMBIN, O.; VOILLEY, A.; SAUREL, R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: an overview. **Food Research International**, Ottawa, v.40, p.1107-1121, 2007.
- GIRARD, A. E.; GIRARD, D.; ENGLISH, A. R.; GOOTZ, T. D.; CIMOCHOWSKI, C. R.; FAIELLA, J. A., KASKELL, S. L.; RETSEMA, J. A. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v.31, n.12, p.1948-1954, dez. 1987.
- GONZALEZ, M.; RIEUMOUNT, J.; DUPEYRON, D.; PERDOMO, I.; FERNANDEZ, E.; ABDON, L.; CASTAÑO, V. M. Nanoencapsulation of acetyl salicylic acid within enteric polymer nanoparticles. **Reviews on Advanced Materials Science**, St. Petersburg, v.17, p.71-75, 2008.
- HAMASHITA, T.; NAKAGAWA, Y.; AKETO, T.; WATANO, S. Granulation of core particles suitable for film coating by agitation fluidized bed I. Optimum formulation for core particles and development of a novel friability test method. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, Tokyo, v.55, n.8, p.1169-1174, ago. 2007.
- JEONG, Y.; NA, H.; SEO, D.; KIM, D.; LEE, H.; JANG, M. J.; NA, S.; ROH, S.; KIM, S.; NAH, J. Ciprofloxacin-encapsulated poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles and its antibacterial activity. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.352, p.317-323, 2008.
- KONDO, A. Microcapsule processing and technology. New York, Marcel Dekker, 1979.

- KOROLKOVAS, A; FRANÇA, F. F. A. C. Dicionário Terapêutico Guanabara. Ed. 2004/2005. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.
- LACHMAN, L.; LIERBERMAN, H.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. V. I e II. Tradução de João F. Pinto e Ana I. Fernandes. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.
- LASSALE, V.; FERREIRA, M. J. PLA Nano and Microparticles for drug delivery: na overview of the methods of preparation. **Macromolecular Bioscience**, Weinheim, v.7, p.767-783, 2007.
- LIU, F.; LIZIO, R.; MEIER, C.; PETEREIT, H.; BLAKEY, P.; BASIT, A. W. A novel concept in enteric coating: a double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v.133, p.119-124, 2009.
- LIU, P.; ALLAUDEEN, H.; CHANDRA, R.; PHILIPS, K.; JUNGNIK, A.; BREEN, J. D.; SHARMA, A. Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v.51, n.1, p.103-109, 2007.
- MARTINDALE The Extra Pharmacopeia: The complete drug reference. 32.ed. London, Royal Pharmaceutical Press, 2009.
- MOHAMMADI, G.; VALIZADEH, H.; BARZEGAR-JALALI, M.; LOTFIPOUR, F.; ADIBKIA, K.; MILANI, M.; AZHDARZADEH, M; KIAFAR, F.; NOKHODCHI, A. Development of azithromycin-PLGA nanoparticles: physicochemical characterization and antibacterial effect against *Salmonella typhi*. **Colloids and Surface B: Biointerfaces**, Amsterdam, v.80, p.34-39, 2010.

- MUKERJEE, A.; VISHWANATHA, J. K. Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy. **Anticancer Research**, Athens, v.29, p.3867-3876, 2009.
- NIGHTINGALE, C. H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Baltimore, v.16, n.4, p.438-443, 1997.
- PALMIERI, G. F.; BONACUCINA, G.; DI MARTINO, P.; MARTELLI, S. Gastro-resistant microspheres containing ketoprofen. **Journal of Microencapsulation**, London, v. 19, n.1, p.111-119, 2002.
- PATEL, R. P.; PATEL, M. P.; SUTHAR, A. M. Spray drying technology: an overview. **Indian Journal of Science and Technology**, Chennai, v.2, n.10, p.44-47, 2009.
- PI, Z.; ZHAO, X.; YANG, X.; FEI, J.; TIAN, X. Preparation of ultrafine particles of azithromycin by sonochemical method. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, New York, v.3, p.86-88, 2007.
- RAPP, R. P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. **Infection Diseases**, New York, v. 32, p.785-793, jul/ago 1998.
- RAFFIN, R. P.; JORNADA, D. S.; RE, M. I.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Sodium pantoprazole-loaded enteric microparticles prepared by spray drying: Effect of the scale of production and process validation. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.324, p.10-18, 2006.
- RAFFIN, R. P.; COLOME, L. M.; HAAS, S. E.; JORNADA, D. S.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Development of HPMC and Eudragit S100[®] blended microparticles containing sodium pantoprazole. **Pharmazie**, Berlin, v.62, n.5, p.361-364, 2007.

- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. Farmacologia. Tradução de Penildon Silva e Patrícia J. Voueux. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.
- RODRIGUES, M. I.; IEMMA, A. F. Planejamento de experimentos e otimização de processos. 1.ed. Campinas, Casa do Pão Editora, 2005.
- SILVA, O. S.; SOUZA, C. R. F.; OLIVEIRA, W. P.; ROCHA, S. C. S. In vitro dissolution studies of sodium diclofenac granules coated with eudragit L-30-D55[®] by fluidized bed system. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v.32, p.661-667, 2006.
- SHAH, R. B.; TAWAKKUL, M. A.; KHAN, M. A. Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, v.9, n.1, p.250-258, mar. 2008.
- THANGADURAI, S.; ABRAHAM, J. T.; SRIVASTAVA, A. K.; MOORTHY, M. N. SHUKLA, S. K.; ANJANEYULU, Y. X-ray powder diffraction patterns for certain B-lactam, tetracycline and macrolide antibiotic drug. **Analytical Sciences**, Tokyo, v. 21, p.833-838, jul. 2005.
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP XXX) 30.ed. and NATIONAL FORMULARY (NF) 25.ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2007.
- VALDUGA, A. T.; BATTESTIN, V.; FINZER, J. R. D. Secagem de extratos de erva mate em secador por atomização. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v.23, n.2, p.184-189, 2003.
- VEGA, C.; ROOS, Y. H. Invited review: Spray-dried dairy and dairy-like emulsions – compositional considerations. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v.89. p.383-401, 2006.

- VOIGT, R.; BORNSCHEIN, M. Tratado de tecnologia farmaceutica. Tradução de Antonio Nuñez Cachaza. 3.ed. Zaragoza, editorial Acribia, 1982.
- WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D. F.; CARDOSO, M. L. C.; CAVALCANTI, O. A. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500mg: influência do Amido 1500[®] na compressão direta. **Acta Scientarium**, Maringá, v.24, n.3, p.649-655, 2002.
- ZGOULLI, S.; GREK, V.; BARRE, G.; GOFFINET, G.; THONART, P.; ZINNER, S. Microencapsulation of erythromycin and clarithromycin using a spray-drying technique. **Journal of Microencapsulation**, London, v.16, n.5, p.565-571, 1999.
- ZHANG, D.; TAN, T.; GAO, L.; ZHAO, W.; WANG, P. Preparation of azithromycin nanosuspensions by high pressure homogenization and its physicochemical characteristics studies. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v.33, p.269-575, 2007.
- ZHANG, Y.; LIU, X.; CUI, Y; HUANG, H.; CHI, N., TANG, X. Aspects of degradation kinetics of azithromycin in aqueous solution. **Chromatographia**, Braunschwig, v. 70, p. 67-73, jul. 2009.
- ZHU, Y.; SHAH, N. H.; MALICK, W.; INFELD, M. H.; MCGINITY, J, W. Solid-state plasticization of an acrylic polymer with chlorpheniramine maleate and triethyl citrate. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.241, p.301-310, 2002.
- YONEMOCHI, E.; KITAHARA, S.; MAEDA, S.; YAMAMURA, S.; OGUCHI, T.; YAMAMOTO, K. Physicochemical properties of amorphous clarithromycin obtained by grinding and spray drying. **European of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v.7, p.331-338, 1999.