

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Obtenção de dispersões sólidas microparticuladas de piroxicam
por *spray congealing***

Simone Vieira Pereira

Ribeirão Preto

2012

RESUMO

PEREIRA, S. V. **Obtenção de dispersões sólidas microparticuladas de piroxicam por *spray congealing***. 2012. 137f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

O piroxicam (PRX) é um antiinflamatório não esteroide com propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas pertencente à classe II do SCB. Fármacos desta classe apresentam como etapa limitante da sua absorção a sua dissolução, uma vez que possuem baixa solubilidade e alta permeabilidade. Assim, o aumento da solubilidade e da taxa de dissolução do PRX promoveria um aumento da absorção e biodisponibilidade deste fármaco. Várias técnicas tem sido utilizadas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis. Dentre estas a dispersão sólida, é uma das mais eficazes. Apesar de existirem vários métodos para o preparo de dispersões sólidas, o *spray congealing* é uma técnica muito vantajosa que vem cada vez mais ganhando atenção. O objetivo do presente estudo foi produzir e avaliar dispersões sólidas de PRX utilizando diferentes carreadores, a fim de escolher aquela que, além de aumentar a solubilidade deste fármaco, fosse a mais adequada para a produção de micropartículas de PRX por *spray congealing*. As dispersões sólidas foram produzidas pelo método da fusão, na presença e ausência de um sonificador/misturador ultrassônico. Para avaliar a influência da mistura ultrassônica na solubilidade do PRX foi utilizado um planejamento fatorial completo onde as variáveis estudadas foram o tempo e a potência da sonicção. Foram produzidas dispersões sólidas contendo 10, 15 e 20% (m/m) de PRX utilizando diferentes carreadores. Todas as dispersões sólidas promoveram um aumento significativo na solubilidade do PRX em relação ao fármaco puro. A dispersão sólida de PRX:PEG 4000:Poloxamer 407 (1:8:1) sonicada por 10 minutos e 475 W de potência foi a escolhida para a produção das micropartículas por *spray congealing*, pois apresentou uma solubilidade 4 vezes maior que a do PRX puro, além de ter mostrado uma taxa de dissolução maior e mais rápida que o fármaco puro. As micropartículas produzidas por *spray congealing* foram obtidas utilizando um planejamento fatorial Box-Benhken, onde as variáveis estudadas foram: temperatura da dispersão de PRX no carreador, porcentagem de Poloxamer 407 presente na amostra e vazão de atomização da dispersão. As análises de difração de raios-X, termogravimetria, calorimetria exploratória diferencial e infravermelho das amostras mostraram que não houve degradação do fármaco durante o processo e que a temperatura e a sonicção da dispersão durante sua produção, possivelmente promovem a formação da forma II do PRX além uma maior interação entre o PRX e os carreadores. As micropartículas apresentaram forma irregular, diâmetro médio de 72,365 a 120,628 μm , fluxo de excelente a moderado, teor de fármaco entre 77,5 e 99,2 % e solubilidade 2,5 a 5,4 vezes maior que o PRX puro. As análises estatísticas mostraram que as variáveis estudadas pelo planejamento fatorial Box-Behnken aplicado no *spray congealing*. influenciaram no Índice de Carr, Fator de Hausner e solubilidade destas micropartículas, mas não exerceram influência sobre o ângulo de repouso, teor de fármaco e diâmetro médio das mesmas. Os perfis de dissolução obtidos para as micropartículas mostraram um aumento na velocidade e na taxa de dissolução do PRX quando comparado com o fármaco puro e as misturas físicas e dispersões sólidas do mesmo. Diante desses resultados pode-se concluir que a técnica de *spray congealing* apresentou resultados muito bons, sendo uma técnica eficiente, rápida e muito promissora para a preparação de dispersões sólidas microparticuladas que visam o aumento da solubilidade e dissolução de fármacos pouco solúveis.

Palavras-chave: Antiinflamatório, Solubilidade, Ultrassom, Análise térmica, *Spray congealing*

ABSTRACT

PEREIRA, S. V. **Preparation of piroxicam microparticulated solid dispersions by spray congealing**. 2012. 137f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Piroxicam (PRX) is a non-steroidal anti-inflammatory drug that presents low solubility but high permeability. When administered orally, drugs of this nature have their absorption limited by their dissolution. By increasing the solubility of PRX it is possible to increase its bioavailability. Several techniques have been proposed to increase the solubility of low-solubility drugs. Among these techniques, solid dispersions have been the most successful. There are several ways to make solid dispersions. Spray congealing has gained attention as a very advantageous method for fabricating solid dispersions. The current work was aimed at producing and characterizing PRX solid dispersions made by spray congealing. In order to do this, several candidates for forming the melt for spray congealing were studied. Solid dispersions made using the fusion method to analyze the effect on the solubility of PRX. The influence of the use of an ultrasonic probe was also studied on the solubility of PRX was also studied. The mixture PRX, PEG 4000 and Poloxamer 407 in a ratio of 1:8:1 was chosen to use with the spray congealing method. It was also determined that the use of a 500W ultrasonic mixer at 95% of capacity during 10 minutes had positive results on the solubility of PRX. The resulting solid dispersions using the ultrasonic mixer had a solubility 4 times greater than pure PRX. Micro-particles of the PRX:PEG 4000:Poloxamer 407 melt were fabricated varying the dispersion temperature, Poloxamer 407 content and melt flow. The influence of the variables was studied using a Box-Benhken factorial design. X-Ray diffraction, thermal gravimetric analysis, differential scanning calorimetry and infrared analysis of the samples were used to show that the fabrication process, including ultrasonic mixture, do not degrade the drug. The process does, however, promote the formation of a second form of PRX and a higher interaction between the drug and the polymers. The resulting micro-particles had irregular shapes and average diameter from 72 to 120 μm . They also presented moderate to excellent flowability, drug content between 77.5 to 99.2% and an increase in solubility between 2.5 and 5.4 times when compared to pure PRX. Statistical analysis shows that the variables analyzed using the Box-Behnken factorial design had a statistically significant influence over the Carr index and the Hausner ratio as well as over the solubility of the micro-particles. The variables, however, had no effect over the angle of repose, drug content and average particle diameter. The measured dissolution profiles show an increase in the speed and ratio of dissolution of PRX when compared to the pure drug, physical mixtures and solid dispersions made by the fusion method. From these results one can conclude that spray congealing is a fast, efficient and promising technique for the fabrication of micro-particulate solid dispersions that aim to increase solubility and dissolution of a low-solubility drug.

Key-words: Anti-inflammatory, Solubility, Ultrasound, Thermal analysis, Spray congealing

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O piroxicam, PRX, é um antiinflamatório não esteroidal (AINE) que possui propriedades analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas. É bastante utilizado no tratamento da artrite reumatóide, gota aguda, inflamação não reumática e osteoartrite (RANG et al., 2007; SANTOS et al., 2011).

Devido ao aumento considerável na utilização de analgésicos e antiinflamatórios nos últimos quinze anos, o número de pesquisas e estudos recentes sobre estes fármacos tem aumentado consideravelmente. Atualmente, os AINEs estão entre os medicamentos mais prescritos no mundo, sendo utilizados sob diversas formulações (SANTOS et al., 2011). No Brasil a situação não é diferente, uma vez que os AINEs são os medicamentos mais utilizados pela população brasileira (MOTA et al., 2010). Além disso, pesquisas estimam que nos próximos 25 anos, o número de pessoas afetadas e as consequências sociais relacionadas à artrite aumentarão em 40% nos EUA. Isso sugere um aumento significativo no uso de PRX (HELMICK et al., 2008).

Devido a identificação de diversas outras funções do PRX, o interesse farmacológico e terapêutico deste fármaco tem aumentado consideravelmente. Estudos recentes tem demonstrado que o PRX pode ser utilizado para quimioprevenção, quimiosupressão, sensibilização UV, proteção UV e como antioxidante (ABBASPOUR; MIRZAJANI, 2007).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) proposto por Amidon et al. (1995), o PRX é classificado como fármaco de classe II, apresentando baixa solubilidade em pH fisiológico e alta permeabilidade pela membrana intestinal (AMIDON et al., 1995; WU et al., 2009). Portanto, quando administrado por via oral, a etapa limitante de sua absorção é sua baixa hidrossolubilidade, a qual é responsável pela baixa absorção na administração por via oral do fármaco, necessitando de elevadas doses administradas para atingir o efeito desejado (DHIRENDRA et al., 2009).

Para que seja possível uma maior absorção e uma diminuição da dose oral administrada destes fármacos, muitos estudos tem sido realizados na tentativa de aumentar a solubilidade dos fármacos de classe II (CHILDS; HARDCASTLE, 2007; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; MACHADO, 2011). No entanto, o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis ainda é um grande desafio para os pesquisadores (FINI; CAVALLARI; OSPITALI, 2008). Nesse contexto, o PRX vem sendo amplamente utilizado como fármaco modelo nas pesquisas sobre a melhora da solubilidade de fármacos de classe II (VIEIRA, 2008).

Várias técnicas de fabricação tem sido estudadas com o objetivo de promover um aumento da solubilidade dos fármacos, acelerar sua taxa de dissolução e assim melhorar sua biodisponibilidade oral. Dentre estas técnicas se destacam: a redução do tamanho de partícula, formação de sais e complexos, alteração da cristalinidade de um fármaco e preparo de dispersões sólidas do fármaco com um carreador hidrossolúvel. O uso de dispersões sólidas é uma técnica bastante citada na literatura, além de ser considerada uma das mais eficazes para o aumento da liberação de fármacos pouco solúveis é também uma das mais utilizadas (LEUNER; DRESSMAN, 2000; KARATAS; YÜKSEL; BAYKARA, 2005; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; BABU; AREEFULLA; MALLIKARJUN, 2010).

Dispersão sólida é definida como uma forma farmacêutica em que as substâncias ativas são dispersas em uma matriz/carreador sólido, biologicamente inerte e geralmente hidrofílico (DAMIAN et al., 2000; FLORENCE; ATTWOOD, 2003; SETHIA; SQUILLANTE, 2003). A escolha do carreador utilizado deve ser compatível com a finalidade do estudo, uma vez que são as propriedades dos polímeros as responsáveis pelo perfil de liberação do fármaco (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; MACHADO 2011).

Para a obtenção das dispersões sólidas são encontradas na literatura pesquisas envolvendo diferentes métodos. Os mais comuns são: método de fusão/solidificação e o método de evaporação do solvente (SERAJUDDIN, 1999; DHIRENDRA et al., 2009; WU et al., 2009; SETHURAMAN et al., 2011). No entanto, pelo fato destes métodos apresentarem desvantagens, outros métodos mais vantajosos tem surgido, como é o caso do *spray congealing* (SETHIA; SQUILLANTE, 2003). Diante deste contexto, devido às suas grandes vantagens, como o maior controle sobre as variáveis do processo e facilidade da transposição de escala, o *spray congealing*, foi a técnica escolhida para a realização deste estudo.

Spray congealing, também denominado *spray chilling* ou *spray cooling* é uma tecnologia relativamente nova na área farmacêutica, aplicada na produção de micropartículas (ALBERTINI et al., 2008; MCCARRON; DONNELLY; AL-KASSAS, 2008; ILIC et al., 2009). A técnica consiste da atomização do ativo disperso ou dissolvido em um carreador fundido, levando à formação de gotículas que se solidificam ao entrarem em contato com o ar frio. Essa solidificação forma as dispersões sólidas microparticuladas, ou também denominadas micropartículas, que são então coletadas (SETHIA; SQUILLANTE, 2003).

O *spray congealing* tem ganhado considerável atenção devido a vantagens como segurança, rapidez, facilidade na transposição de escala e alta eficiência de encapsulação. Além disso, trata-se de uma técnica ambientalmente correta, evitando o uso de solventes

orgânicos e aquosos (ALBERTINI et al., 2008; SILVA et al., 2003; PASSERINI et al., 2006; MACKAPLOW; ZARRAGA; MORRIS, 2006; ILIC et al., 2009).

Outro fato interessante é que o *spray congealing* tem demonstrado ótimos resultados com relação a estudos de perfis de dissolução *in vitro* de fármacos pouco solúveis. Isto porque as dispersões sólidas microparticuladas produzidas por esta técnica tem exibido um aumento significativo da solubilidade e da taxa de dissolução quando comparado com o fármaco puro (FINI; CAVALLARI; OSPITALI, 2008; PASSERINI et al., 2006; MACHADO, 2011). Este fato é de grande importância, pois o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis ainda é um grande desafio para os pesquisadores (FINI, CAVALLARI; OSPITALI, 2008).

Diante do exposto, verifica-se que é de grande interesse o desenvolvimento de metodologias de preparação de dispersões sólidas microparticuladas de PRX utilizando a técnica de *spray congealing*. Assim, este estudo teve como objetivo produzir e avaliar dispersões sólidas de PRX utilizando diferentes carreadores, a fim de escolher o carreador mais adequado para a produção de dispersões sólidas microparticuladas de PRX por *spray congealing*. Além disso, objetivou-se aumentar a solubilidade deste fármaco por meio da técnica de *spray congealing* e ainda caracterizar e avaliar as micropartículas de PRX obtidas por esta técnica.

Para possibilitar que todos estes objetivos fossem alcançados o presente trabalho foi constituído por três etapas. A fim de possibilitar um melhor entendimento do presente estudo, uma breve explicação destas etapas é apresentada a seguir.

Na primeira etapa foi estudado o aumento da solubilidade em água do PRX. Este estudo foi feito por meio da produção de dispersões sólidas, pelo método da fusão, utilizando-se diferentes carreadores. Como a dispersão sólida de PRX:PEG 4000:Poloxamer 407 (1:8:1) apresentou a maior solubilidade esta foi a escolhida para a ser utilizada na segunda etapa do trabalho.

A segunda etapa consistiu em se estudar a influência da homogeneização/sonicação ultrassônica sobre a solubilidade das dispersões sólidas. Com o auxílio de um planejamento fatorial completo foi verificado que a solubilidade é influenciada pelo tempo e a potência da sonicação. Em função da dispersão sólida de PRX:PEG 4000:Poloxamer 407 (1:8:1) sonicado por 10 minutos e 475 W ter promovido o maior aumento da solubilidade do PRX esta foi avaliada e caracterizada. Devido aos bons resultados obtidos na avaliação e caracterização desta dispersão, a mesma foi escolhida para a realização da terceira e última etapa do estudo, que consistiu da produção de dispersões sólidas microparticuladas de PRX por *spray congealing*.

As micropartículas produzidas por *spray congealing* foram então obtidas utilizando um planejamento fatorial Box-Benhken, onde três variáveis foram estudadas. Por fim, estas micropartículas foram avaliadas e caracterizadas, e a influência das variáveis estudadas sobre as características das micropartículas foi verificada por meio de análises estatísticas.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Na primeira parte do trabalho, onde foi estudado o aumento da solubilidade em água do PRX por meio da produção de dispersões sólidas pelo método da fusão, verificou-se que a maior solubilidade do fármaco foi obtida quando se utilizou como carreador uma mistura de PEG4000: Poloxamer 407 na proporção de 8:1. Além disso, foi observado que a dispersão que continha 10% de PRX em PEG4000: Poloxamer407 (8:1) apresentou maior solubilidade que as que continham 15 e 20% neste mesmo carreador.

Na segunda etapa do presente estudo foi observado que a homogeneização ultrassônica influencia na solubilidade das dispersões sólidas. Assim, nas dispersões sólidas em que a homogeneização do fármaco e carreador foi feito com auxílio de um sonicador ultrassônico foi verificado, pelas análises estatísticas dos dados que as variáveis estudadas (tempo e potência) exerceram influência significativa na solubilidade do PRX. Além disso, foi observado que a dispersão sólida de PRX: PEG4000: Poloxamer 407 foi capaz de aumentar 4 vezes a solubilidade do PRX, quando foi utilizado um tempo de 10 minutos e uma potência de 95% (475 W).

Os ensaios de dissolução *in vitro* mostraram que as dispersões sólidas liberaram toda a quantidade de PRX contida na formulação enquanto que o ensaio realizado com o fármaco puro liberou apenas 77,4%, provando que as dispersões sólidas são uma boa escolha para o aumento da taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis. Além disso, a dispersão sólida sonicada liberou completamente o fármaco em apenas 10 minutos, ao passo que na dispersão sólida sem sonicação isso veio ocorrer só após 30 minutos. Tal fato mostra que se durante a produção de dispersões sólidas a homogeneização do fármaco e carreador for feita por meio de um sonicador ultrassônico pode haver um aumento ainda mais acentuado da velocidade de liberação do fármaco o que culminará com uma absorção mais rápida do mesmo.

Devido aos bons resultados de solubilidade e dissolução *in vitro* apresentados pela dispersão sólida sonicada de PRX: PEG4000: Poloxamer 407 (1:8:1), a terceira parte do presente estudo (produção de dispersões sólidas microparticuladas por *spray congealing*) foi feita utilizando-se 10% de PRX e uma mistura de PEG4000: Poloxamer 407. A produção das micropartículas por *spray congealing* foram feitas seguindo um planejamento fatorial Box-Behnken onde as três variáveis estudadas foram a temperatura da dispersão de piroxicam no carreador, porcentagem de poloxamer presente na amostra e vazão de atomização da dispersão.

A caracterização físico-química das misturas físicas, dispersões sólidas e micropartículas realizadas por meio de análises de difração de raios-X de pó, TGA, DSC, infravermelho e MEV mostraram que a temperatura e a sonicação da dispersão durante sua produção, possivelmente promovem a formação da forma cristalina II (agulha) do PRX, além de uma maior interação entre o PRX e PEG 4000 e o Poloxamer 407. Em adição, os dados destas análises mostraram que não houve degradação do fármaco durante o processo de produção das dispersões sólidas e micropartículas, demonstrando que a obtenção de dispersões sólidas com essa composição de fármaco/carreador é termicamente segura. Ainda, a análise morfológica por MEV das micropartículas permitiu observar que as mesmas embora tenderam para uma conformação esférica, apresentaram forma irregular e superfície rugosa com a presença de cristais de PRX em algumas delas.

O estudo da distribuição granulométrica mostrou que o diâmetro médio das micropartículas variou de 72,365 a 120,628 μm , o qual é considerado apropriado para uma boa solubilidade e dissolução. A análise das propriedades de fluxo das micropartículas foi classificado como excelente a moderado. Quanto à solubilidade foi observado que as micropartículas aumentaram 2,5 a 5,4 vezes a solubilidade do PRX em água se comparado à solubilidade deste fármaco puro, o que foi maior que o aumento proporcionado pelas dispersões sólidas e misturas físicas.

As análises estatísticas mostraram que as variáveis estudadas pelo planejamento fatorial Box-Behnken na produção de micropartículas por *spray congealing*. (TD, %POL e VAD) influenciaram no Índice de Carr, Fator de Hausner e solubilidade destas micropartículas. No entanto, não apresentaram influência sobre o ângulo de repouso, o teor de fármaco e diâmetro médio das micropartículas.

As micropartículas apresentaram semelhantes perfis de dissolução, onde mais que 75% de PRX foram liberados em apenas 2,5 minutos. Como neste tempo o fármaco puro não foi capaz de liberar nenhuma quantidade e a mistura física, a dispersão sólida sem sonicação e a dispersão sólida sonicada apresentaram liberação respectivamente de 2,0%, 40,2% e 69,8% pode ser observado que as micropartículas promoveram uma maior velocidade de liberação do PRX. Além disso, as micropartículas foram capazes de aumentar também a quantidade de fármaco liberado, uma vez que estas promoveram uma liberação total do fármaco enquanto que o fármaco puro liberou uma quantidade máxima de 77,4%.

Com todos os resultados obtidos é possível concluir que a técnica de *spray congealing* foi muito eficiente para o aumento da solubilidade e dissolução do PRX quando uma mistura de PEG 4000 e Poloxamer 407 foi utilizada como carreador. Assim, é bem provável que

formulações que contenham estas micropartículas promovam uma maior e mais rápida absorção do PRX culminando com a diminuição da dose necessária e com um efeito mais rápido deste fármaco. Portanto, em função de suas vantagens como a facilidade de transposição de escala e de ser um método ambientalmente correto e altamente seguro o *spray congealing* é uma técnica muito promissora para a produção de micropartículas que visem o aumento da solubilidade e dissolução de fármacos pouco solúveis.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASPOUR, A.; MIRZAJANI, R. Electrochemical monitoring of piroxicam in different pharmaceutical forms with multi-walled carbon nanotubes paste electrode. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 44, p. 41-48, 2007.

ABDUL-FATTAH, A. M.; BHARGAVA, H. N. Preparation and in vitro evaluation of solid dispersions of halofantrine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 235, p. 17-33, 2002.

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

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, 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. **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.

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

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

BALDI, A.; PICCOLO, M. T.; BOCCCELLINO, M. R.; DONIZETTI, A.; CARDILLO, I.; LA PORTA, R.; QUAGLIUOLO, L.; SPUGNINI, E. P.; CORDERO, F.; CITRO, G.; MENEGOZZO, M.; CALOGERO, R. A.; CRISPI, S. Apoptosis Induced by Piroxicam plus Cisplatin Combined Treatment Is Triggered by p21 in Mesothelioma. **Plos One**, v.6, p. 1-11, 8 ed., 2011.

BARROS, N. B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Planejamento e otimização de experimentos**. 2 ed. Campinas. Editora da UNICAMP. 2003.

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

BOX, G. E. P.; BEHNKEN, D. W. Some new Three-Level Designs for the study of quantitative variables. **Technometrics**, v.2, p. 445-475, 1960.

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. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. RE nº 899, de 29 de maio de 2003, Brasília, 2003.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Lista de Medicamentos de referência**, 2011. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 04 Jan. 2012.

BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 222, n. 1, p. 139-151, 2001.

CAVALLARI, C.; LUPPI, B.; PIETRA, A. B.; RODRIGUEZ, L.; FINI, A. Enhanced Release of Indomethacin from PVP/Stearic Acid Microcapsules Prepared Coupling Co-freeze-drying and Ultrasound Assisted Spray-congealing Process. **Pharmaceutical Research**, v. 24; n. 3; p. 521-529; 2007.

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

CHILDS, S. L.; HARDCASTLE, K. I. Cocrystals of piroxicam with carboxylic acids. **Crystal Growth & Design**, v. 7, n. 7, p. 1291-1304, 2007.

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**, v. 67, p. 120-131, 2007.

CHUTIMAWORAPAN, S.; RITTHIDEJ, G. C.; YONEMOCHI, E.; OGUCHI, T.; YAMAMOTO, K. Effect of Water-Soluble Carriers on Dissolution Characteristics of Nifedipine Solid Dispersions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 11, p. 1141–1150, 2000.

COSTA, F. S. O.; ARAÚJO JÚNIOR, C. A.; SILVA, E. J.; BARA, M. T. F.; LIMA, E. M.; VALADARES, M. C.; MARRETO, R. N. Impact of ultrasound-assisted extraction on quality and photostability of the *Pothomorphe umbellata* extracts. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 18, p. 1002-1007, 2011.

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.; NAESENS, L.; BALZARINI, J.; KINGET, R.; AUGUSTIJNS, P.; MOOTER, G. Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and gelucire 44/14. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 311-322, 2000.

DANNENFELSER, R.; HE, H.; JOSHI, Y.; BATEMAN, S.; SERAJUDDIN, A. T. M. Development of Clinical Dosage Forms for a Poorly Water Soluble Drug I: Application of Polyethylene Glycol – Polysorbate 80 Solid Dispersion Carrier System. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 5, p.1165-1175, 2004.

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

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

EURACHEM. **Guia para qualidade em química analítica**. UNESCO/ANVISA. Edição 2002.

FERNÁNDEZ, M.; MARGARIT, M. V.; RODRÍGUEZ, I. C.; CERESO, A. Dissolution kinetics of piroxicam in solid dispersions with polyethylene glycol 4000. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 98, p. 29-35, 1993.

FERNÁNDEZ, M.; RODRÍGUEZ, I. C.; MARGARIT, M. V.; CERESO, A. Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethylene glycol 4000. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 84, p. 197-202, 1992.

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: An alternative for the optimization of analytical methods. **Analytica Chimica Acta**, v. 597, p. 179-186, 2007.

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

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

GUILFORD, J. F.; PEZZUTO, J. M. Mechanisms of Cancer Chemopreventive Agents: A Perspective. **Planta Medica**, v. 74, p. 1644-1650, 2008.

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-Benhenk experimental design. **European Journal of pharmaceutical sciences**, v. 35, p. 417-426, 2008.

HAGENSON, L. C.; DORAISWAMY, L. K. Comparison of the effects of ultrasound and mechanical agitation on a reacting solid-liquid system. **Chemical Engineering Science**, v. 53, n. 1, p. 131-148, 1998.

HELMICK, C. G.; FELSON, D. T.; LAWRENCE, R. C.; GABRIEL, S.; HIRSCH, R.; KWOH, C. K.; LIANG, M. H.; KREMERS, H. M.; MAYES, M. D.; MERKEL, P. A.; PILLEMER, S. R.; REVEILLE, J. D.; STONE, J. H. Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States (Part I). **Arthritis & Rheumatism**, American College of Rheumatology, n. 1, v. 58, p. 15-25, 2008.

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

JACOBY, R. F.; COLE, C. E.; TUTSCH, K.; NEWTON, M. A.; KELLOFF, G.; HAWK, E. T.; LUBET, R. A. Chemopreventive Efficacy of Combined Piroxicam and Difluoromethylornithine Treatment of Apc Mutant Min Mouse Adenomas, and Selective Toxicity against Apc Mutant Embryos. **Cancer Research**, v. 60, p. 1864-1870, 2000.

JAMBRAK, A. R.; MASON, T. J.; LELAS, V.; HERCEG Z.; HERCEG, I. L. Effect of ultrasound treatment on solubility and foaming properties of whey protein suspensions **Journal of Food Engineering**, v. 86, p. 281-287, 2008.

JAMBRAK, A. R.; MASON, T. J.; LELAS, V.; KREŠIĆ, G. Ultrasonic effect on physicochemical and functional properties of α -lactalbumin. **LWT - Food Science and Technology**, v. 43, p. 254-262, 2010.

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

JOSHI, H. N.; TEJWANI, R. W.; DAVIDOVICH, M.; SAHASRABUDHE, V. P.; JEMAL, M.; BATHALA, M. S.; VARIA, S. A.; SERAJUDDIN, A. T. M. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, p. 251–258, 2004.

KANNAN, A.; PATHAN, S. K. Enhancement of solid dissolution process. **Chemical Engineering Journal**, v. 102, p. 45-49, 2004.

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

KIM, E. J.; CHUN, M. K.; JANG, J. S.; LEE, I. H.; LEE, K. R.; CHOI, H. K. Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, p. 200–205, 2006.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

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.

MACHADO, M. O. **Obtenção de micropartículas contendo dispersões sólidas de praziquantel por spray congealing**. 2011. 120f. Dissertação (Mestrado em Ciências), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

MACKAPLOW, M. B.; ZARRAGA, I. E.; MORRIS, J. F. Rotary spray congealing of a suspension: Effect of disk speed and dispersed particle properties. **Journal of Microencapsulation**; v. 23, n. 7, p. 793-809, 2006.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

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

MASON, T. J.; LORIMER, J. P. An introduction to sonochemistry. **Endsavow New Series**, v. 13, n. 3, p. 123-128, 1989.

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

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

MOOTER, G. V.; AUGUSTIJNS, P.; BLATON, N.; KINGET, R. Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 164, p. 67-80, 1998.

MORTIMER, A. J. Physical Characteristics of Ultrasound. Inc: REPACHOLLI, M. H.; E BENWELL, D. A. **Essentials of Medical Ultrasound: A Practical Introduction to the Principles, Techniques and Biomedical Applications**. Clifton: Humana Press Inc. Capítulo1, p. 1-32, 1982.

MOTA, P. M.; LIMA, A. L. Z.; COELHO, E.; PAULA, E. M. X.; FURINI, A. A. C. Estudo sobre a utilização de antiinflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 2, p. 157-163, 2010.

NEPPIRAS, E. A. Acoustic cavitation. **Physics Reports**, v. 61, n. 3, p. 159-251, 1980.

NEWA, M.; BHANDARI, K. H.; OH, D. H.; KIM, Y. R.; SUNG, J. H.; KIM, O. J.; WOO, J. S.; CHOI, H. G.; YONG, C. S. Enhanced Dissolution of Ibuprofen Using Solid Dispersion with Poloxamer 407. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, n. 11, p. 1497-1507, 2008.

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.

PAIVA, A. P. **Metodologia de superfície de resposta e análise de componentes principais em otimização de processos de manufatura com múltiplas respostas correlacionadas**. 2006. 257f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica), Instituto de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2006.

PAN, R.; CHEN, J.; CHEN, R. R. Enhancement of Dissolution and Bioavailability of Piroxicam in Solid Dispersion Systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 9, p. 989–994, 2000.

PASSERINI, N.; ALBERTINI, B.; PERISSUTTI, 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.

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.

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.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2007.

RIBANI, M. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

ROCHA, W. F. C.; POPPI, R. J. Multivariate control charts based on net analyte signal (NAS) for characterization of the polymorphic composition of Piroxicam using near infrared spectroscopy. **Microchemical Journal**, v. 96, p. 21-26, 2010.

ROCHA, W. F. C.; SABIN, G. P.; MARÇO, P. H.; POPPI, R. J. Quantitative analysis of piroxicam polymorphs pharmaceutical mixtures by hyperspectral imaging and chemometrics. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 106, p. 198-204, 2011.

RODRIGUES, M. I.; IEMMA, A. F. **Planejamentos de experimentos e otimização de processos**; Campinas, SP. Casa do Espírito Amigo Fé e Amor, 2 ed. 2009.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. O. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Publications division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharmaceutical Press. APhA Publications. 5 ed., 2005.

SANDILYA, D. K.; KANNAN, A. Effect of ultrasound on the solubility limit of a sparingly soluble solid. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 17, p. 427-434, 2010.

SANTOS, H. C. O.; TACON, K. C. B.; CUNHA, L. C. C.; CASTRO, E. C.; AMARAL, W. N. Efeito analgésico do piroxicam para tratamento de dor aguda induzida. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 2, p. 117-120, 2011.

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.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid Dispersion of poorly water-soluble: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 10, p. 1058-1066, 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E.; Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 20, n. 2-3, p. 215-247, 2003.

SETHURAMAN, S.; ARUNACHALAM, A.; KARTHIKEYAN, M.; KONAM, K.; PRASAD, P. H.; SENTHILRAJ, R. Formation and Characterization of Solid Dispersion of Piroxicam. **International Journal of Preclinical and Pharmaceutical Research**, v. 2, p. 1-6, 2011.

SHANBHAG, A.; RABEL, S.; NAUKA, E.; CASADEVALL, G.; SHIVANAND, P.; EICHENBAUM, G.; MANSKY, P. Method for screening of solid dispersion formulations of low-solubility compounds—Miniaturization and automation of solvent casting and dissolution testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 351, p. 209-218, 2008.

SHARMA, D.; SONI, M.; KUMAR, S.; GUPTA, G. D. Solubility Enhancement – Eminent Role in Poorly Soluble Drugs. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 2, p. 220-224, 2009.

SHETH, A. R.; BATES, S.; MULLER, F. X.; GRANT, D. J. W. Polymorphism in Piroxicam. **Crystal Growth & Design**, v. 4, n. 6, p. 1091-1098, 2004.

SHIN, S. C.; CHO, C. W. Physicochemical Characterizations of Piroxicam-Poloxamer Solid Dispersion. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 2, n. 4, p. 403-407, 1997.

SILVA, A. A. **Preparação e caracterização de granulados contendo dispersão sólida de praziquantel obtidos por fusão/solidificação em leito de jorro fluidizado**. 2008. 158f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

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.

SPUGNINI, E. P.; CARDILLO, I.; VERDINA, A.; CRISPI, S.; SAVIOZZI, S.; CALOGERO, R.; NEBBIOSO, A.; ALTUCCI, L.; CORTESE, G.; GALATI, R.; CHIEN, J.; SHRIDHAR, V.; VINCENZI, B.; CITRO, G.; COGNETTI, F.; SACCHI, A.; BALDI, A. Piroxicam and cisplatin in a mouse model of peritoneal mesothelioma. **Clinical Cancer Research**, v. 12, n. 20, p. 6133-6143, 2006.

SPUGNINI, E. P.; CRISPI, S.; SCARABELLO, A.; CARUSO, G.; CITRO, G.; BALDI, A. Piroxicam and intracavitary platinum-based chemotherapy for the treatment of advanced mesothelioma in pets: preliminary observations. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 27, n. 6, 2008.

SUSLICK, K. S. Sonochemistry. **Science**, v. 247, p. 1439-1445, 1990. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org>>. Acesso em: 5 Jan. 2012.

TADDEI, P.; TORREGGIANI, A.; SIMONI, R. Influence of Environment on Piroxicam Polymorphism: Vibrational Spectroscopic Study. **Biopolymers (Biospectroscopy)**, v. 62, p. 68-78, 2001.

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

THOMPSON, L. H.; DORAISWAMY, L. K. The rate enhancing effect of ultrasound by inducing supersaturation in a solid-liquid system. **Chemical Engineering Science**, v. 55, p. 3085-3090, 2000.

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

VALIZADEH, H.; ZAKERI-MILANI, P.; BARZEGAR-JALALI, M. Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam with Hydrophilic Carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, p. 45-56, 2007.

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.

VERDINA, A.; CARDILLO, I.; NEBBIOSO, A.; GALATI, R.; MENEGOZZO, S.; ALTUCCI, L.; SACCHI, A.; BALDI, A. Molecular analysis of the effects of Piroxicam and Cisplatin on mesothelioma cells growth and viability. **Journal of Translational Medicine**, v. 6, n. 27, 2008. Disponível em: <<http://www.translational-medicine.com/content/6/1/27>>. Acesso em: 25 Jun. 2011.

VERHEYEN, S.; BLATON, N.; KINGET, R.; VAN DEN MOOTER, G. Pharmaceutical performance of solid dispersions containing poly(ethylene Glycol) 6000 and diazepam or temazepam. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 76, p. 405-416, 2004.

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

VRECER, F.; SRCIC, S.; SMID-KORBAR, J. Investigation of piroxicam polymorphism. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 68, p. 35-41, 1991.

VRECER, F.; VRBINC, M.; MEDEN, A. Characterization of piroxicam crystal modifications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, p. 3-15, 2003.

VYAS, V.; SANCHETI, P.; KAREKAR, P.; SHAH, M.; PORE, Y. Physicochemical characterization of solid dispersion systems of tadalafil with poloxamer 407. **Acta Pharmaceutica**, v. 59, p. 453-461, 2009.

WEUTS, I.; KEMPEN, D.; VERRECK, G.; PEETERS, J.; BREWSTER, M.; BLATON, N.; MOOTER, G. V. Salt formation in solid dispersions consisting of polyacrylic acid as a carrier and three basic model compounds resulting in very high glass transition temperatures and constant dissolution properties upon storage. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 25, p. 387-393, 2005.

WU, K.; LI, J.; WANG, W.; WINSTEAD, D. A. Formation and Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam and Polyvinylpyrrolidone Using Spray Drying and Precipitation with Compressed Antisolvent. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 7, p. 2422-2431, 2009.

YÜKSEL, N.; KARATAŞ, A.; ÖZKAN, Y.; SAVAŞER, A.; ÖZKAN, S. A.; BAYKARA, T. Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: in vitro and in vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, p. 453-459, 2003.