

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE – UNICENTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SARAH JÁUREGUI ZELA

DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS CONTENDO DISPERSÕES
SÓLIDAS AMORFAS DE NORFLOXACINO COMO UM SISTEMA SUPERSATURADO
DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO.

Guarapuava-PR

2020

SARAH JÁUREGUI ZELA

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS CONTENDO DISPERSÕES
SÓLIDAS AMORFAS DE NORFLOXACINO COMO UM SISTEMA
SUPERSATURADO DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO.**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção da qualificação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Desenvolvimento e Controle de Qualidade de Fármacos, Medicamentos e Correlatos, da Universidade Estadual do Centro-Oeste em associação ampla com a Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Renato de Oliveira

Coorientadora: Prof. Dra. Larissa Sakis Bernardi

Guarapuava-PR

2020

Catálogo na Publicação
Rede de Bibliotecas da Unicentro

Z49d Zela, Sarah Jáuregui
Desenvolvimento de comprimidos contendo dispersões sólidas amorfas de norfloxacino como um sistema supersaturado de liberação de fármaco / Sarah Jáuregui Zela. -- Guarapuava, 2020.
xv, 83 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual do Centro-Oeste em Associação Ampla com a Universidade Estadual de Ponta Grossa, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Desenvolvimento e Controle de Qualidade de Fármacos, Medicamentos e Correlatos, 2020.

Orientador: Paulo Renato de Oliveira
Coorientadora: Larissa Sakis Bernardi
Banca examinadora: Daniel de Paula, Fabio Seigi Murakami

Bibliografia

1. Ciências Farmacêuticas. 2. Norfloxacino. 3. Dispersões sólidas. 4. Comprimidos. 5. Dissolução. 6. Supersaturação. I. Título. II. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

| CDD 615



Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Associação Ampla entre a
Universidade Estadual do Centro-Oeste e a
Universidade Estadual de Ponta Grossa



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO Nº 04/2020

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da pós-graduanda **Sarah Jáuregui Zela**, Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO e Universidade Estadual de Ponta Grossa, UEPG.

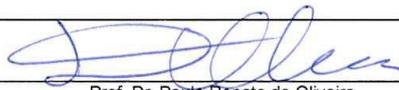
Aos vinte e oito dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte, às oito horas e trinta minutos, na Sala de aula do PPGCF, *Campus CEDETEG*, sob a presidência do Prof. Dr. Paulo Renato de Oliveira, reuniu-se a Banca Examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da pós-graduanda Sarah Jáuregui Zela, constituída pelos professores: Prof. Dr. Paulo Renato de Oliveira (orientador) - UNICENTRO, Prof. Dr. Daniel de Paula (Membro Titular) – UNICENTRO, e Prof. Dr. Fábio Murakami (Membro titular) – UFPR. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da Banca e a candidata das normas que regem a defesa de Dissertação e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para a arguição. A seguir, a candidata passou à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada: **“Desenvolvimento de Comprimidos Contendo Dispersões Sólidas Amorfas de Norfloxacinó como um sistema supersaturado de liberaçáo de fármacos”**. Encerrada a defesa, procedeu-se ao julgamento, tendo sido a candidata APROVADA. A Presidência ressaltou que a obtençáo do Título de MESTRE EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de concentraçáo em Fármacos, Medicamentos e Biociências aplicadas à Farmácia está condicionada ao depósito da versáo definitiva (impressa) da Dissertação, bem como das cópias em CD (PDF), com todas as correçóes feitas e atestadas pelo (a) orientador(a) no prazo de trinta dias, comprovante de submissáo de artigo científico, e demais exigências da legislaçáo vigente. O não atendimento ao prazo anulará toda possibilidade de outorga definitiva do Título, recebimento de Certidáo e outros documentos, bem como a solicitaçáo do Diploma. Esta Ata de Defesa deverá ser homologada pelo Colegiado do Programa e o título obtido deverá ser homologado pelo Comitê de Pós-Graduaçáo *Stricto Sensu*, CPS. Nada mais havendo a tratar foi lavrada esta Ata e assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Guarapuava, 28 de fevereiro de 2020.

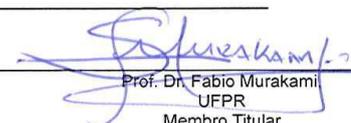
Observaçáo (se necessário): _____

Alteraçáo de Título: Sim Não

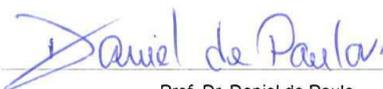
Novo título: _____



Prof. Dr. Paulo Renato de Oliveira,
UNICENTRO.
Presidente



Prof. Dr. Fábio Murakami
UFPR
Membro Titular



Prof. Dr. Daniel de Paula,
UNICENTRO.
Membro Titular

- Ata de Defesa homologada pelo Colegiado do PPGCF, conforme Ata da Reuniáo n° _____, de ____/____/____.

- Título homologado pela CPS, conforme Resoluçáo n° _____, de ____/____/____.

Este documento não substitui o diploma.



Universidade Estadual do Centro-Oeste

Reconhecida pelo Decreto Estadual nº 3.444, de 8 de agosto de 1997

TERMO DE APROVAÇÃO

SARAH JÁUREGUI ZELA

“Desenvolvimento de Comprimidos Contendo Dispersões Sólidas Amorfas de Norfloxacinol como um sistema supersaturado de liberação de fármacos”.

Dissertação aprovada em 28/02/2020 como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas, associação ampla entre a Universidade Estadual do Centro-Oeste, UNICENTRO e Universidade Estadual de Ponta Grossa, UEPG, área de concentração em Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia, pela seguinte Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Renato de Oliveira, UNICENTRO.
Presidente

Prof. Dr. Daniel de Paula, UNICENTRO.
Membro

Prof. Dr. Fábio Murakami, UFPR.
Membro

Guarapuava - PR
2020.

Home Page: <http://www.unicentro.br>

Campus Santa Cruz: Rua Salvatore Renna – Padre Salvador, 875 – Cx. Postal 3010 – Fone: (42) 3621-1000 – FAX: (42) 3621-1090 – CEP 85.015-430 – GUARAPUAVA – PR

Campus CEDETEG: Rua Simeão Camargo Varela de Sá, 03 – Fone/FAX: (42) 3629-8100 – CEP 85.040-080 – GUARAPUAVA – PR

Campus de Irati: PR 153 – Km 07 – Riozinho – Cx. Postal, 21 – Fone: (42) 3421-3000 – FAX: (42) 3421-3067 – CEP 84.500-000 – IRATI – PR

Dedico este trabalho aos meus pais Marina e Isrrael e meus irmãos Percy, Martin e Alexandra que, mesmo longe, estão sempre presentes em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, pelas oportunidades e pelos amigos que tive.

Ao Prof. Paulo De Oliveira e Prof^a. Larissa Sakis Bernardi, por me aceitar sem me conhecer, confiar em mim, pela paciência, compreensão e pela orientação na formação acadêmica; vocês são meus exemplos de profissionais e pessoas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNICENTRO e professores envolvidos, pela oportunidade.

À CAPES/CNPq pelo auxílio financeiro concedido.

Ao Prof. Fabio Murakami e ao Prof. Itamar da Universidade Federal do Paraná (UFPR), pelo conhecimento transmitido, pela ajuda com os experimentos, e pelo bom humor nos dias de trabalho, muito obrigada!

Ao Laboratório de Tecnologia farmacêutica da UFPR, pela disponibilidade do espaço e equipamentos, em especial a Raul Luna por toda a ajuda com os experimentos.

À Silvia Jaerger, por toda a ajuda nas análises de DSC, TG e IR realizadas no Centro de Ciências Moleculares e de Nanotecnologia da UNICENTRO

Aos meus amigos e colegas do laboratório Jaine, Rafaela, Débora, Isabela, Camila, Renata, Julia, Bethânia, Gabriel, Andressa, Samantha e Leticia.

Aos amigos que a experiência do mestrado me deu Rossana, María, Mauricio, Julieth, Luis, Eddy, Ana e Deybson e especialmente a Ana Carolina, obrigada pelos dias da convivência.

A mis amigos de siempre, María Esther, Gustavo, Rosío, Zany, Estelita, Amalia y Carlitos.

A mis padres Marina e Isrrael, a mis hermanos Percy, Martin y a mi cuñada Alexandra; gracias por estar siempre a mi lado y apoyarme en todas mis decisiones, los amo!

A todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho

“What we know is a drop, what we don’t know is an ocean” (Isaac Newton).

RESUMO

O norfloxacino (NFX) é um dos fármacos mais utilizados em infecções do trato urinário, que acometem em torno de 150 milhões de pessoas no mundo por ano; no entanto o NFX apresenta baixa solubilidade e taxa de dissolução e como consequência uma biodisponibilidade oral reduzida, uma vez que somente 40% da dose oral administrada é absorvida. O objetivo desta pesquisa foi desenvolver a forma farmacêutica de comprimido a partir de dispersões sólidas de norfloxacino, visando o aumento da solubilidade do produto final. As dispersões sólidas foram obtidas pela técnica de secagem por atomização (*spray drying*) utilizando a proporção fármaco: polímero (NFX: HPMC E6) de 1:1. Os comprimidos foram obtidos por granulação via seca em compressora URM-10 (Usirom) levando uma quantidade fixa de dispersões sólidas de Norfloxacino, avaliou-se um estudo de compatibilidade das misturas físicas do ingrediente ativo com os excipientes mediante DSC e TG, avaliaram-se também as características tecnológicas dos comprimidos (densidade, aparência, dimensões, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento), também realizou-se o estudo de dissolução em condição de supersaturação em meio biorrelevante simulado ou fluido intestinal no estado em jejum (FaSSIF), as amostras coletadas foram quantificadas pelo método cromatográfico num cromatógrafo líquido de alta eficiência (Shimadzu), utilizando coluna Luna®, vazão de 1,0 mL min⁻¹, volume de injeção de 20 µL, temperatura do forno de 40°C, fase móvel acetonitrila: tampão fosfato 0,01M pH 3,5 (nas proporções 16:74, v/v). As formulações desenvolvidas NFX DS F3 e NFX DS F4 demonstraram um aumento de 154,44% e 164,31% respectivamente em relação ao NFX referência, esse aumento na taxa de dissolução do NFX, através dos comprimidos obtidos, pode refletir em maior biodisponibilidade, uma vez que o fármaco torna-se mais disponível para ser absorvido. Os estudos de estabilidade determinaram que as formulações de NFX DS F3 e F4 mantiveram-se estáveis quando expostas por 90 dias a temperatura de 40 °C e 4°C, demonstrando a necessidade de embalagens impermeáveis para a proteção e manutenção do produto amorfo

Palavras-chave: norfloxacino, dispersões sólidas, comprimidos, dissolução, supersaturação.

ABSTRACT

Norfloxacin (NFX) is one of the most commonly used medication in urinary tract infections, affecting around 150 million people worldwide each year. However, NFX has low solubility and dissolution rate and, consequently, reduced oral bioavailability, since only NFX exhibits a low 40% of the oral dose taken in is absorbed. The objective of this research was to develop the pharmaceutical form of tablet of norfloxacin solid dispersions, aiming to increase the solubility of the final product. Solid dispersions were obtained by spray drying using the 1:1 drug: polymer ratio (NFX: HPMC E6). Tablets were obtained by dry granulation in a URM-10 (Usirom) compressor with a fixed amount of solid Norfloxacin dispersions. A study of the compatibility of the physical mixtures of the active ingredient with the excipients as well as the technological characteristics of the tablets (density, appearance, dimensions, average weight, hardness, friability, disintegration, dosage) were evaluated using DSC and TG. The research of the dissolution was also performed under conditions of supersaturation in a simulated biologically relevant atmosphere as well as sober intestinal fluid (FaSSIF). The collected samples were quantified by the chromatographic method in a high performance liquid chromatograph (Shimadzu), using Luna® column, flow rate 1.0 mL min⁻¹, injection volume 20 µL, oven temperature 40° C, acetonitrile mobile phase: 0.01M phosphate buffer pH 3.5 (at 16:74, v/v proportions). The developed formulations NFX DS F3 and NFX DS F4 demonstrated an increase of 154.44% and 164.31% over the reference NFX. This increase in NFX dissolution rate through the obtained tablets may reflect in greater bioavailability, since the medication becomes more available for absorption. The stability studies determined that the formulations of NFX DS F3 and F4 remained stable when exposed for 90 days at 40° C and 4° C, demonstrating the need for impermeable packaging for the protection and maintenance of the amorphous product.

Keywords: norfloxacin, solid dispersions, tablets, dissolution, supersaturation.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASC	Área sob a curva
BDDCS	<i>Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System</i>
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
C _{máx}	Concentração plasmática máxima
DP	Desvio padrão
DS	Dispersão Sólida
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DSL _C	Dispersão Sólida de Liberação Controlada
FaSSIF	<i>Fasted State Simulated Intestinal Fluid</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIS	Fluido Intestinal Simulado
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IC	Índice de compressibilidade
IFA	Ingrediente Farmacêutico Ativo.
IH	Índice de Hausner
ITU	Infecção do Trato Urinário
LSS	Lauril Sulfato de Sódio
MCC	Celulose Microcristalina
NFX	Norfloxacino
PEG	Polietilenoglicol
PVP	Polivinilpirrolidona
REA	Relação Estrutura Atividade
rpm	rotações por minuto

SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutico
TG	Termogravimetria
T _g	Temperatura de transição vítrea
TGI	Trato gastrointestinal
t _{1/2}	Tempo de meia-vida
T _f	Temperatura de fusão
T _{máx}	Tempo necessário para se atingir o C _{máx}

LISTA DE REAGENTES

Ácido acético glacial (Biotec, Pinhais, PR, Brasil).

Cloreto de sódio (Biotec, Pinhais, PR, Brasil).

Fosfato de Sódio Monobásico (Neon, São Paulo, SP, Brasil).

Fosfato de Sódio Monobásico (Spectrum Chemical Mfg, New Brunswick, Canadá).

Hidróxido de sódio (Biotec, Pinhais, PR, Brasil).

Lecitina de soja (Via Farma, São Paulo, SP, Brasil).

Metanol (Biotec, Pinhais, PR, Brasil).

Metanol grau cromatográfico (Panreac Química S.L.U, Castellar del Vallés, Barcelona, Espanha).

Methocel ® E6 (Colorcon do Brasil, São Paulo, SP, Brasil).

Norfloxacino matéria-prima (Pharmanostra, China)

Taurocolato de sódio (Sigma- Aldrich St. Louis, MO, EUA)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Modelo de síndrome de infecção do trato urinário.	23
Figura 2 Estrutura química do Norfloxacino (NFX).	25
Figura 3 Representação esquemática do mecanismo de ação das quinolonas. (a) Ligação da girase com o ADN. (b) Formação reversível de complexos fármaco-enzima- ADN que rapidamente bloqueiam a replicação do ADN. (c) Inibição da replicação leva a indução da resposta bacteriana e filamentação celular. (d) Fragmentação letal do cromossomo que requer síntese proteica em condições aeróbias. (e) Fragmentação letal do cromossomo que requer síntese proteica, mas não condições aeróbias. (f) Fragmentação letal do cromossomo que não requer nem síntese proteica nem condições aeróbias. Pontos de interrogação indicam incertezas.	26
Figura 4 Diferentes protonações do Norfloxacino em diferentes pH.	27
Figura 5 Representação esquemática do aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco hidrossolúveis através de DS.	30
Figura 6 Propriedades e composição das quatro gerações de dispersões sólidas.	32
Figura 7 Gráfico representativo do efeito " <i>spring</i> " e " <i>parachute</i> " em fármacos na forma cristalina e amorfa.	41
Figura 8 Possíveis estruturas de uma dispersão sólida onde linhas curvas e o símbolo de paralelogramo representam polímero e fármaco, respectivamente.	35
Figura 9 Esquema representativo do processo de secagem por atomização (<i>spray drying</i>). ..	37
Figura 10 Esquema representativo dos parâmetros de processo de secagem por atomização (<i>spray drying</i>).	38
Figura 11 Estrutura química de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) com os grupos de substituição.	39
Figura 12 Visão geral da sequência de operações unitárias empregadas na produção de comprimidos por compressão direta.	44
Figura 13 Fórmula estrutural Celulose Microcristalina.	73
Figura 14 Fórmula estrutural Croscarmelose de Sódio.	74
Figura 15 Fórmula estrutural Estearato de Magnésio.	74
Figura 16 Fórmula estrutural Lauril Sulfato de Sódio.	75
Figura 17 Etapas de execução do trabalho.	47

Figura 18 Esquema representativo da preparação da solução	48
Figura 19 Curvas de DSC obtidas para NFX cristalino e NFX DS.....	55
Figura 20 Curvas de DSC das misturas físicas binárias.	56
Figura 21 Comprimidos obtidos a partir das DS.	58
Figura 22 Curva de calibração de norfloxacino.	62
Figura 23 Estudos de dissolução em condição de supersaturação de NFX cristalino e NFX DS em meio biorrelevante simulado o fluido intestinal em jejum (FaSSIF) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, sob agitação de aproximadamente 110 rpm. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão.....	63
Figura 24 Estudos de dissolução em condição de supersaturação dos comprimidos obtidos NFX DS F3, NFX DS F4 e NFX referência em meio biorrelevante simulado o fluido intestinal em jejum (FaSSIF) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, sob agitação de aproximadamente 110 rpm. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão.	64
Figura 25 Estudos de dissolução em condição de supersaturação dos comprimidos obtidos NFX DS F3, NFX DS F4 e comprimidos obtidos com NFX cristalino (NFX F3, NFX F4) em meio biorrelevante simulado o fluido intestinal em jejum (FaSSIF) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, sob agitação de aproximadamente 110 rpm. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão.	65
Figura 26 Análise TG e DTG da formulação NFX DS F3 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C	66
Figura 27 Análise TG e DTG da formulação NFX DS F4 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C	67
Figura 28 Curvas de DSC da formulação NFX DS F3 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C	68
Figura 29 Curvas de DSC da formulação NFX DS F4 em condições de estabilidade à 40°C e a 4°C	68
Figura 30 Espectros de Infravermelho obtidos para a formulação NFX DS F3 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C	70
Figura 31 Espectros de Infravermelho obtidos para a formulação NFX DS F4 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C	70
Figura 32 Cromatogramas obtidos para a formulação NFX DS F4 e NFX F3DS em condições de estabilidade à 40°C e 4°C	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Produtos comercializados utilizando dispersões sólidas.	34
Tabela 2 Insumos farmacêuticos usados no estudo.	46
Tabela 3 Escala de fluidez dos pós.	58
Tabela 4 Formulações de comprimidos a partir das dispersões sólidas de Norfloxacino.	50
Tabela 5 Resultado da determinação das densidades	57
Tabela 6 Resultado da determinação da aparência e dimensões dos comprimidos.....	59
Tabela 7 Resultado da determinação do peso médio.....	59
Tabela 8 Resultado da determinação da dureza.....	60
Tabela 9 Resultados da determinação da Friabilidade	60
Tabela 10 Resultados da determinação da desintegração.....	61

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO (ITU): ASPECTOS GERAIS	22
2.2. NORFLOXACINO: ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS.....	24
2.3. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO (SCB)	28
2.4. DISPERSÕES SÓLIDAS COMO ESTRATÉGIA TECNOLÓGICA PARA MELHORAR PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE.	29
2.4.1. Comportamento de dissolução	35
2.4.2. Estabilidade	41
2.4.3. Técnica para obtenção de dispersões sólidas: spray drying	35
2.4.4. Matriz polimérica utilizada na obtenção de DS: HPMC E6.....	38
2.5. OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS	43
3. OBJETIVOS	45
3.1. OBJETIVO GERAL	45
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
4. MATERIAIS E MÉTODOS	46
4.1. MATERIAIS	46
4.1.1. Descrição dos insumos farmacêuticos	46
4.2. MÉTODOS	47
4.2.1. Obtenção das dispersões sólidas por spray drying	47
4.2.2. Caracterização das dispersões sólidas	48
4.2.2.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	48
4.2.2.1. Termogravimetria (TG)	49
4.2.3. Estudo de compatibilidade das misturas físicas	49
4.2.4. Obtenção dos comprimidos	50
4.2.5. Determinação das densidades	50

4.2.6. Caracterização tecnológica dos comprimidos	52
4.2.6.1. Determinação da aparência e das dimensões.....	52
4.2.6.2. Determinação do peso médio	52
4.2.6.3. Determinação da dureza	52
4.2.6.4. Determinação da friabilidade.....	52
4.2.6.5. Tempo de desintegração	53
4.2.6.6. Doseamento	53
4.2.7. Estudos de dissolução em condição de supersaturação.....	53
4.2.8. Estudo de estabilidade	54
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
5.1. OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS POR SPRAY DRYING	55
5.2. CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS.....	55
5.3. ESTUDO DE COMPATIBILIDADE DAS MISTURAS FÍSICAS	56
5.4. OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS.....	56
5.4.2. Determinação das densidades.....	57
5.5. CARACTERIZAÇÃO TECNOLÓGICA DOS COMPRIMIDOS.....	58
5.5.1. Determinação da aparência e das dimensões	58
5.5.2. Determinação do peso médio	59
5.5.3. Determinação da dureza	60
5.5.4. Determinação da friabilidade	60
5.5.5. Tempo de desintegração.....	61
5.5.6. Doseamento	62
5.6. ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO EM CONDIÇÃO DE SUPERSATURAÇÃO	62
5.7. ESTUDOS DE ESTABILIDADE.....	66
6. CONCLUSÕES	72
ANEXOS.....	70
REFERÊNCIAS	76

1. INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é um termo amplo que se refere predominantemente às infecções bacterianas nas vias urinárias, seja na bexiga, próstata, sistema coletor ou rins. Pode ser uma infecção com menor consequência, ou uma infecção de evolução rápida com morbidade significativa. As ITUs estão entre as mais antigas e frequentes infecções encontradas na comunidade e na prática hospitalar (MILLER; HEMPHILL, 2001). A ITU afeta, a cada ano, 150 milhões de pessoas em todo o mundo, atingindo principalmente 50% das mulheres ao longo de sua vida (FOXMAN, 2014; O'BRIEN et al., 2016).

Os microrganismos podem atingir o trato urinário por disseminação hematogênica ou linfática, mas há abundantes evidências clínicas e experimentais mostrando que a ascensão de microrganismos da uretra é a via mais comum que leva a uma ITU, especialmente organismos de origem entérica (por exemplo, *E. coli* e outras *Enterobacteriaceae*) (GRABE et al., 2015).

Estas infecções do trato urinário destacam-se não somente pela sua frequência, mas também pela possibilidade de complicações graves, como a insuficiência renal e a septicemia. (WAGENLEHNER; WEIDNER; NABER, 2006). A importância de conhecer o patógeno e sua susceptibilidade aos antimicrobianos são fatores indispensáveis na terapêutica, pois otimizam o tratamento e impossibilitam o aumento da resistência bacteriana, a grande causa de ineficiência terapêutica (DIAS NETO et al., 2003).

As fluoroquinolonas representam um avanço terapêutico particularmente importante, visto que esses fármacos são dotados de ampla atividade antimicrobiana e mostram-se eficazes após administração oral no tratamento de uma grande variedade de doenças infecciosas (CALIFF, 2019). A relação estrutura-atividade farmacológica relata um átomo de flúor na posição 6, o que proporciona maior potência contra organismos gram-negativos e um núcleo piperazínico na posição 7, responsável pela atividade antipseudomonas (ANDERSSON, 2003).

Um dos medicamentos de escolha para o tratamento das ITUs é o norfloxacino (NFX). O NFX está classificado, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), como classe IV apresentando baixa solubilidade e baixa permeabilidade. (MENDES, 2016) Por sua baixa lipofilicidade, a sua difusão pela membrana celular ocorre de forma lenta, não atingindo a concentração terapêutica no local da infecção. O NFX apresenta um grande problema de biodisponibilidade, onde apenas 30- 40% é absorvido após administração oral de 400 mg,

gerando um nível de concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) em humanos de aproximadamente $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{h mL}^{-1}$ (AL-RASHOOD et al., 2000).

Uma das alternativas que estão sendo cada vez mais estudadas para elevar a eficácia terapêutica dos fármacos com baixa disponibilidade é o uso de metodologias para o incremento da solubilidade, sem o comprometimento da sua estabilidade e comportamento farmacêutico. Várias estratégias são utilizadas, tais como sistemas nanoparticulados, complexação com ciclodextrinas, micronização, soluções micelares, formação de co-cristal, dispersão sólida, entre outras (BOTHIRAJA et al., 2013; KAMBLE; MEHTA; KUMAR, 2016).

As dispersões sólidas (DS) atraíram um interesse considerável como um meio eficiente de melhorar a taxa de dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de uma série de fármacos fracamente solúveis em água. (MEERE; PONTRELLI; MCGINTY, 2019). Dispersões sólidas de fármacos pouco solúveis em água com transportadores solúveis em água reduziram a incidência desses problemas e aumentaram a solubilidade. (SRIDHAR et al., 2013). Podem promover mudança física em sua estrutura, com significativa redução das dimensões das partículas do fármaco, promovendo aumento da molhabilidade e solubilidade do fármaco devido a ação do polímero hidrofílico (como hidroxipropilmetilcelulose, polietilenglicol e polivinilpirrolidona) (MARASINI et al., 2013; TRAN et al., 2013).

A via oral é mais comumente utilizada para administração de fármacos e, entre as várias formas farmacêuticas de administração oral, são os comprimidos as de mais amplo emprego. Um comprimido é constituído por um ou mais princípios ativos geralmente acompanhados por excipientes apropriados, são preparados mediante compressão de pós ou granulados, utilizando equipamento mecânico previsto de matrizes e punções apropriados (USP 39, AULTON; KEVIN M.G, 2016).

Um dos métodos da produção de comprimidos é por granulação via seca, este método é normalmente usado se os ingredientes da formulação forem muito macios ou suscetíveis a problemas de fluidez, além disso este processo não está associada a alterações na morfologia do fármaco durante os processos de formulação. Os comprimidos fabricados pelo método de granulação via seca melhoraram o tempo de desintegração, porque o aglutinante seco usado tem menos efeito adesivo, portanto, rápida desintegração (ALLEN JR; ANSEL, 2014; SRINIVASAN, 2015).

O presente trabalho representa a continuação de um projeto anterior, no qual se desenvolveram as dispersões sólidas (pelo método de *spray drying*) de Norfloxacino desenvolvido pela mestre Aline Biggi Maciel (BIGGI, 2018).

Assim, mediante o exposto, objetivou-se realizar o estudo de pré-formulação e o desenvolvimento de formulação de comprimidos de NFX, a partir de dispersão sólida obtida pelo processo de *spray drying*, visando o aumento da solubilidade do fármaco e avaliando a estabilidade do produto final.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Infecções do Trato Urinário (ITU): Aspectos Gerais

Infecção do trato urinário (ITU) é um termo amplo que se refere às infecções predominantemente bacterianas nas vias urinárias, seja na bexiga, próstata, sistema coletor ou rins. As ITUs estão entre as mais antigas e frequentes infecções encontradas na comunidade e na prática hospitalar (MILLER; HEMPHILL, 2001). Nos primeiros três meses de vida, a ITU acomete mais o sexo masculino por apresentar anormalidades como a presença de válvulas na uretra posterior. Estas válvulas formam um obstáculo que se opõe a eliminação da urina e, conseqüentemente, causa a retenção urinária no segmento, fator de predisposição à infecção (GONZÁLEZ-CHAMORRO et al., 2012).

As infecções são mais comuns no sexo feminino devido a uma típica condição funcional, o refluxo de urina devido à incompetência da válvula vesico-uretral, o que normalmente é corrigida espontaneamente ao se atingir a puberdade. Uma vez que a infecção não é corretamente controlada, a bactéria responsável pode atingir e desenvolver-se na pélvis e no interior dos rins, o que pode resultar em múltiplos episódios de pielonefrite e evoluir para falência renal crônica (GONZÁLEZ-CHAMORRO et al., 2012; MILLER; HEMPHILL, 2001). O outro fator é que como a uretra feminina é mais curta e tem maior proximidade do ânus possibilita a colonização desta por enterobactérias (principalmente *Escherichia coli*) que são as maiores causadoras de ITU (KRIEGER, 2002). Nos idosos, o uso de sonda vesical, anormalidades anatômicas, e acima de tudo a condição de acamado contribuem para maior incidência de ITUs (MENDES, 2016; NEU, 1979).

A urina é um bom meio para o crescimento bacteriano, portanto, não é de surpreender que muitas bactérias possam crescer no trato urinário, e o fazem com frequência (Quadro 1, Figura 1). As bactérias que colonizam o trato urinário não causam doenças na maioria dos casos, porque o hospedeiro possui muitos métodos eficazes para remover rapidamente as bactérias do sistema. Esses métodos incluem micção e resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro. As bactérias que causam ITU possuem características especiais que lhes permitem sobreviver no trato urinário (por exemplo, formação de biofilme, invasão de células uroteliais, adesinas, toxinas e sideróforos) ou habitam um hospedeiro comprometido de uma maneira que limita sua capacidade de remover bactérias (por exemplo, um cateter instalado). Esse fato explica a maior taxa de ITU entre pacientes hospitalizados: a prevalência de ITU em

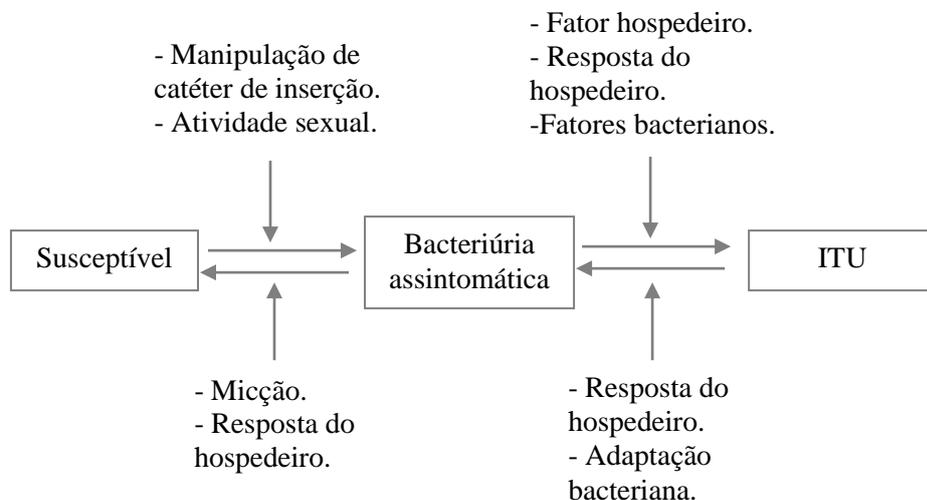
um dia nos pacientes hospitalizados é de 1,1% a 6,5%; entre aqueles sem cateteres urinários ou qualquer exposição a cateteres urinários, a prevalência pontual é de 0,9%. Em comparação, as estimativas de cistite na comunidade são de 0,5% a 3% ao ano para homens e de 3% a 12,6% ao ano para mulheres (FOXMAN, 2014; PITOUT, 2012; UÇKAY et al., 2013)

Quadro 1 - Bacteriologia

Bacteriologia
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i> causa a maioria das bacteriúrias assintomáticas, cistite, pielonefrite e ITU associada aos cateteres; - A proporção de ITU causada por espécies diferentes do de <i>Escherichia coli</i> é mais elevada em ITU recorrentes e adquirida no hospital; - A resistência aos antibióticos está aumentando, mas os padrões de resistência variam com a população de pacientes e a região geográfica.

Fonte: Adaptado de FOXMAN, 2014.

Figura 1 - Modelo de síndrome de infecção do trato urinário.



Fonte: Adaptado de FOXMAN, 2014.

A resistência microbiana representa a evolução contínua na luta pela sobrevivência das espécies. Está relacionada com as infecções hospitalares e também com ITUs com um potencial epidemiológico significativo. O uso prolongado de antibióticos condiciona o aumento do risco de colonização e infecção. As manifestações clínicas podem não ser mais graves, mas complicam a sua abordagem estreitando o leque de opções terapêuticas. A prescrição de doses adequadas, em intervalos corretos e otimização das condições

responsáveis por permitir adequados níveis no local de infecção são igualmente variáveis determinantes na eficácia e no resultado final (GONZÁLEZ-CHAMORRO et al., 2012; PINA et al., 2010). Assim, a emergência de micro-organismos resistentes aos referidos antimicrobianos tornou-se um importante problema de saúde pública condicionando manifesto aumento de custos e, sobretudo, risco de morbimortalidade significativo (DALHOFF, 2012; PINA et al., 2010).

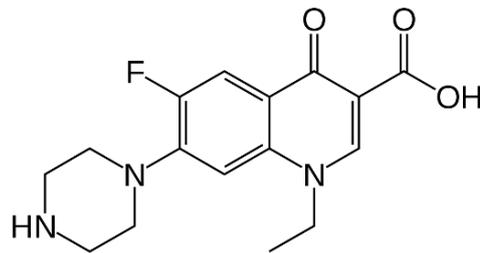
As ITUs destacam-se não somente pela sua frequência, mas também pela possibilidade de complicações graves, como a insuficiência renal e a septicemia (WAGENLEHNER; WEIDNER; NABER, 2006). A escolha de antimicrobianos para o tratamento de ITU deve ser baseada no tipo de infecção, no padrão de suscetibilidade das bactérias causadoras e em possíveis contraindicações individuais do paciente. Por ser constante a prática de iniciar o tratamento empiricamente na maioria dos pacientes, o conhecimento do padrão de resistência bacteriana local é fundamental (NORRBY, 1994).

A resolução RDC nº 20 da ANVISA que foi lançada em 5 de maio de 2011, trata-se basicamente do controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos. Com esta resolução, a venda de antimicrobianos somente poderá ser efetuada mediante receita de controle especial, com a retenção da via, evitando assim o uso indiscriminado de antibióticos e conseqüentemente o surgimento de micro-organismos resistentes (BRASIL, 2011).

2.2. Norfloxacinó: Aspectos biofarmacéuticos

O Norfloxacinó (Figura 2) é uma molécula sintética de fluoroquinolona de segunda geração, aprovada pela FDA em 1986 para ser utilizada no tratamento de infecções do trato urinário como pielonefrite, cistite, cistopielite, epididimite e prostratite crônica. Também pode ser indicado no tratamento de gastroenterite bacteriana, faringite, uretrite, febre tifoide, proctite ou cervicite gonocócicas e na profilaxia da sepse em pacientes neutropênicos. Além disso, vem sendo utilizada como um novo fármaco no tratamento quimioterápico, com atividade antibacteriana de amplo espectro, principalmente contra bacilos gram-negativos aeróbicos elevados (KAMBLE; SHARMA; MEHTA, 2017).

Figura 2 - Estrutura química do Norfloxacino (NFX).



Formula molecular: C₁₆H₁₈FN₃O₃

Massa molecular: 319,33 g/mol

Ponto de fusão: 227-228°C

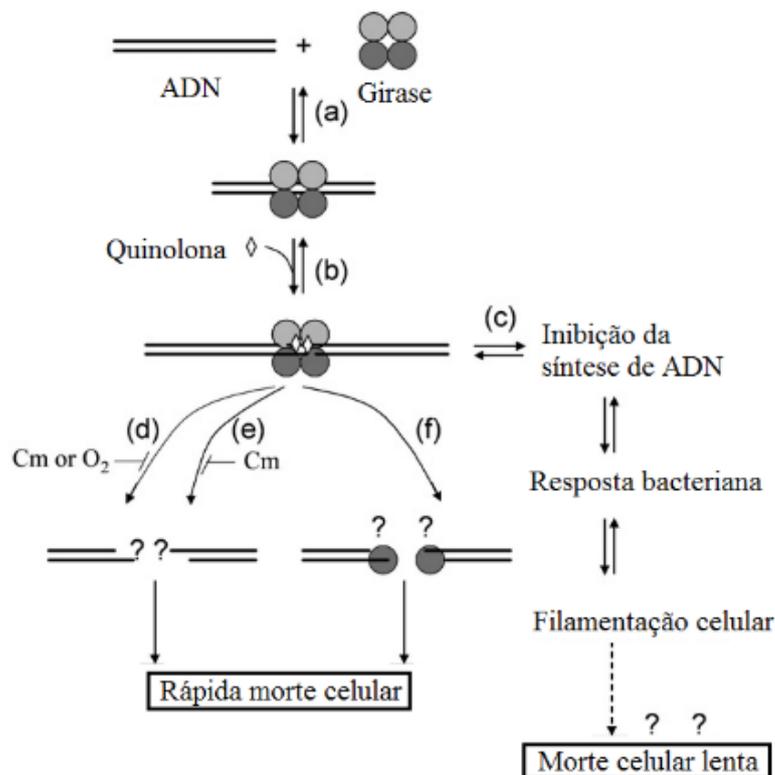
Solubilidade: em água 0,28mg/mL a 25°C é dependente do pH, aumentando pH<5 ou pH>10.

Fonte: (PUBCHEM, 2019)

As fluoroquinolonas representam um avanço terapêutico particularmente importante, visto que esses fármacos são dotados de ampla atividade antimicrobiana e mostram-se eficazes após administração oral no tratamento de uma grande variedade de doenças infecciosas. A relação estrutura-atividade farmacológica relata o átomo de flúor na posição 6 o que proporciona maior potência contra organismos gram-negativos e o núcleo piperazínico na posição 7 é responsável pela atividade antipseudomonas (ANDERSSON, 2003; CHENG et al., 2013; VAN BAMBEKE et al., 2005).

O mecanismo de ação deste fármaco, pode ser descrito em dois passos, em que o primeiro é a formação reversível de complexos fármaco-enzima-ADN (ação bacteriostática). Este mecanismo bloqueia a replicação do ADN bacteriano, induz a resposta bacteriana e permite a filamentação celular (Figura 3) (CHENG et al., 2013; VAN BAMBEKE et al., 2005). O segundo passo letal requer altas concentrações de fármaco, e os fragmentos de ADN são liberados da restrição por duas vias, uma que requer síntese de proteína (Figura 3d-e) e outra não (Figura 3f). Cada via de morte celular depende da estrutura da quinolona. Entretanto, o conhecimento sobre a ação destas está longe de estar completamente entendido e necessita ainda ser explorado. O NFX, por exemplo, representa uma situação intermediária (Figura 3e), porém como o fármaco intercala no ADN para impedir a replicação ainda não é bem compreendido (CHENG et al., 2013; WANG et al., 2009).

Figura 3 - Representação esquemática do mecanismo de ação das quinolonas. (a) Ligação da girase com o ADN. (b) Formação reversível de complexos fármaco-enzima-ADN que rapidamente bloqueiam a replicação do ADN. (c) Inibição da replicação leva à indução da resposta bacteriana e filimentação celular. (d) Fragmentação letal do cromossomo que requer síntese proteica em condições aeróbias. (e) Fragmentação letal do cromossomo que requer síntese proteica, mas não condições aeróbias. (f) Fragmentação letal do cromossomo que não requer nem síntese proteica nem condições aeróbias. Pontos de interrogação indicam incertezas.



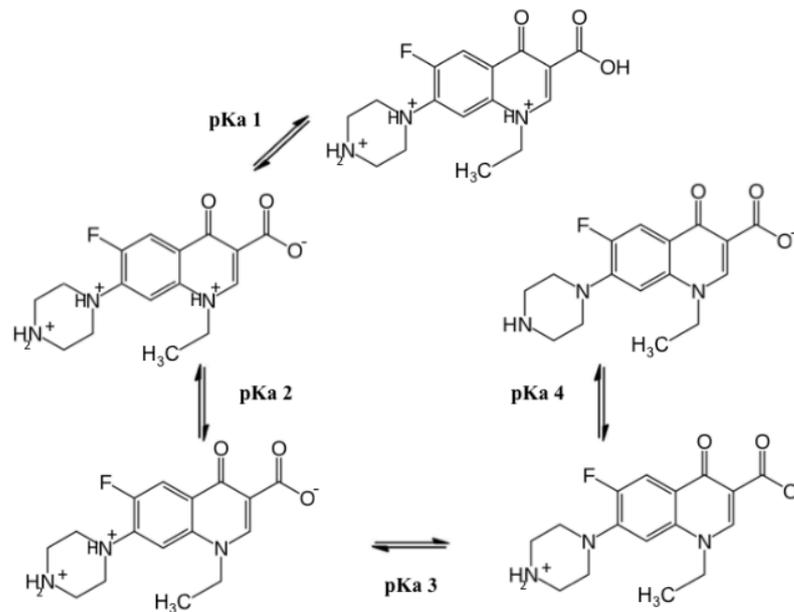
Fonte: Adaptado de CHENG et al., 2013.

Os estudos de relação estrutura atividade (REA) revelaram que o átomo de flúor na posição 6 é responsável pela potência nas ligações com as enzimas de topoisomerase do tipo II e IV e com a ADN girase. Além disto, o núcleo piperazínico na posição 7 é responsável pelo amplo espectro e pela atividade antipseudomonas das fluoroquinolonas e pela sua elevada ação contra Gram positivos do NFX (ABUO-RAHMA; SARHAN; GAD, 2009).

O NFX possui quatro sítios de protonação: o grupo carboxila quinolona, com caráter ácido e o nitrogênio na posição 4' com caráter básico (Figura 4), o que faz com que esse fármaco apresente duas constantes de equilíbrio e valores de pKa em torno de 8,5 e 6,5 respectivamente. Esse fármaco apresentará diferentes formas em diferentes pHs: Em $\text{pH} \leq 4,5$ o fármaco estará na forma catiônica; em pH 10, mais de 90% estará na forma aniônica e em

pH neutro será predominantemente um *zwitterion*, onde o nitrogênio 4' estará protonado e o grupo carboxílico desprotonado. Diante disso, o NFX torna-se um fármaco pH dependente, sendo mais solúvel em pH menor que 5,5 e superior a 8 (ABUO-RAHMA; SARHAN; GAD, 2009; GUGULOTH; BOMMA; VEERABRAHMA, 2011; MENDES et al., 2015)

Figura 4 - Diferentes protonações do Norfloxacinó em diferentes pH.



Fonte: Adaptado de MENDES et al., 2015.

O NFX é quimicamente denominado como ácido 1-etil-6- fluor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolino carboxílico, com fórmula empírica: $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, massa molar igual a $319,34 \text{ g mol}^{-1}$ e se apresenta na forma de pó cristalino inodoro branco ou amarelo claro (YU et al., 2017). Sua fusão ocorre na faixa entre $227- 228 \text{ }^\circ\text{C}$, é pouco solúvel em água, metanol, etanol, acetato de etila e acetona, facilmente solúvel em ácido acético, ligeiramente solúvel em clorofórmio e insolúvel em éter etílico (O'NEIL, 2006). De acordo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica com base na distribuição do fármaco (do inglês, *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System- BDDCS*) é classificado como classe IV, apresentando baixa solubilidade e baixa permeabilidade (AMIDON et al., 1995; BREDA et al., 2009). Os fármacos que representam essa classe, exibem alguns problemas relacionados à uma administração oral eficaz (AMIDON et al., 1995). Esse sistema classifica os fármacos em termos de extensão do metabolismo e solubilidade (BENET, 2013).

A baixa permeabilidade do NFX deve-se ao efluxo e ao transporte ativo pela membrana celular que ocorre de forma lenta, não atingindo a concentração terapêutica no

local da infecção. O NFX apresenta um grande problema de biodisponibilidade, onde apenas 30-40% é absorvido após administração oral de 400 mg, gerando um nível de concentração plasmática máxima (C_{máx}) atingida de aproximadamente 1,5 µg mL⁻¹ em humanos. O tempo (t_{máx}) para ser atingido esse pico plasmático é em torno de 1-2 horas. A área sob a curva da concentração plasmática (ASC) versus tempo é de 6,4 µg.h mL⁻¹. Devido a sua limitada ligação às proteínas plasmáticas, o que varia em torno de 5 a 15%, o NFX é excretado por via renal, de forma eficiente, resultando em uma meia-vida (t_{1/2}) de 3 h. É metabolizado e eliminado por excreção biliar e renal e os produtos da sua metabolização são seis diferentes metabolitos com atividade antimicrobiana extremamente reduzida quando comparada ao composto original (AL-RASHOOD et al., 2000; DHANESHWAR et al., 2011; GADEBUSCH; SHUNGU, 1991)

2.3.Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB)

O sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) de fármacos foi desenvolvido por Amidon et al. (1995) para distinguir os fármacos em relação à sua solubilidade fisiológica e permeabilidade intestinal. Esta classificação pode ser utilizada na definição de especificações para o teste de dissolução e também pode ajudar na previsão de se obter correlação *in vivo- in vitro* (MARCOLONGO, 2003). O SCB indica, portanto, quatro classes de fármacos:

Quadro 2 - Classificação dos fármacos quanto ao SCB.

Classificação dos fármacos	
Classe I	Alta solubilidade/ alta permeabilidade
Classe II	Baixa solubilidade/ alta permeabilidade
Classe III	Alta solubilidade/ baixa permeabilidade
Classe IV	Baixa solubilidade/ baixa permeabilidade

Fonte: AMIDON et al., 1995.

Classe I: Os fármacos que pertencem a essa classe se dissolvem rapidamente quando administrados em formas farmacêuticas de liberação imediata e são também, transportados rapidamente pela parede do intestino (AULTON; KEVIN M.G, 2016). Alguns órgãos regulatórios no mundo isentam o teste de bioequivalência *in vivo* para produtos que contenham fármacos Classe I e que tenham rápida dissolução *in vitro* (MARCOLONGO, 2003).

Classe II: A velocidade de dissolução desta classe de fármacos é a etapa limitante da velocidade de absorção oral (AULTON; KEVIN M.G, 2016). Esse grupo tem sido o alvo principal de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem problemas de dissolução e não de permeabilidade membranar, em se tratando de administração via oral. Alterações podem então ser feitas na formulação do medicamento para melhorar esta solubilidade, sem partir para modificações moleculares (MEIRELLES, 2012).

Classe III: Este grupo apresenta a permeação do fármaco através da membrana intestinal como a etapa limitante no processo de absorção. Apesar de apresentarem boa solubilidade, têm dificuldade de passar através da parede do intestino com uma velocidade suficiente para que haja uma absorção completa (AMARAL R., 2003).

Classe IV: A este grupo pertencem os fármacos classificados como escassamente solúveis e pouco permeáveis os quais apresentam baixa biodisponibilidade oral (AULTON; KEVIN M.G, 2016).

A solubilidade do fármaco é determinada por meio da solubilização da maior dose disponível do produto em 250 mL de meio de dissolução com pH na faixa de 1,0 a 7,5. A substância é considerada altamente solúvel quando a maior dose se dissolve em 250 mL ou volume menor de meio de dissolução. Alta permeabilidade é quando o fármaco é absorvido em mais de 90% da dose administrada (SAVJANI; GAJJAR; SAVJANI, 2012).

Com o advento da triagem computacional na década de 1990, uma mudança nas características biofarmacêuticas dos novos compostos pôde ser percebida. Considerando os novos fármacos desenvolvidos, 40 % são pertencentes à classe II e IV do SCB e, atualmente, 27,70% dos medicamentos disponíveis pertencem a essas classes. Diante da baixa solubilidade, são administrados oralmente em elevadas concentrações com objetivo de assegurar que atinjam a dose terapêutica. Esse aumento da dose administrada pode acarretar em problemas de toxicidade e desencadear efeitos adversos no paciente. Assim, esses fármacos representam um grande desafio no desenvolvimento de novos medicamentos e podem necessitar de diferentes técnicas e estratégias de formulação (BAGHEL; CATHCART; O'REILLY, 2016; KU, 2008).

2.4.Dispersões sólidas como estratégia tecnológica para melhorar perfil de dissolução de fármacos de baixa solubilidade.

A solubilidade aquosa de um fármaco estabelece requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica para a maioria dos medicamentos administrados por via oral. Fármacos pouco solúveis são lentamente absorvidos quando comparados aos que possuem

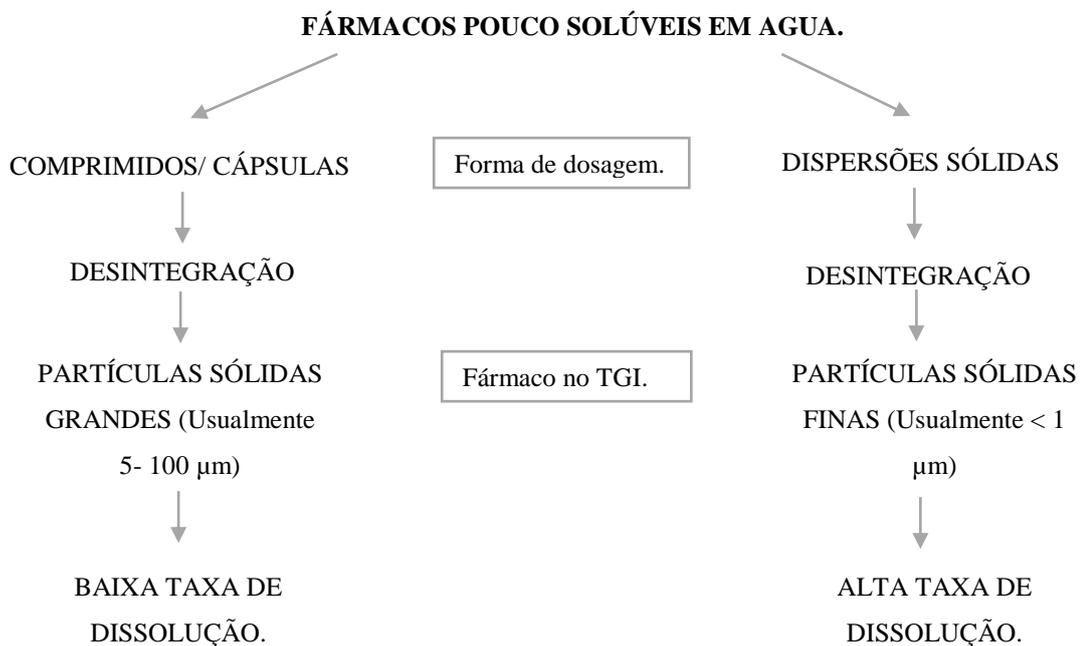
alta solubilidade em água (PATEL et al., 2008). Então, algumas técnicas podem ser utilizadas para o incremento da solubilidade de fármacos, independentemente de sua estrutura química e dimensão molecular espacial (LOFTSSON; HREINSDÓTTIR; MÁSSON, 2005).

Nessa perspectiva, têm sido investigadas algumas estratégias tais como: formação de sal, formação de fármaco, redução de tamanho de partícula, complexação, micelas, microemulsões, nanoemulsões, nanossuspensões, nanopartículas sólidas de lípidos e dispersões sólidas. As dispersões sólidas é considerada uma das estratégias mais eficazes para melhorar o perfil de dissolução de fármacos pouco solúveis (P.SOUZA, 2017).

As dispersões sólidas (DS) são formulações obtidas através de distintos processos tecnológicos que consistem em dispersar um componente farmacologicamente ativo numa matriz biologicamente inerte (carreador), com a finalidade de melhorar a solubilidade e aumentar a taxa de dissolução, o que, conseqüentemente, modula a ação terapêutica devido ao incremento da biodisponibilidade. Também têm sido utilizadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão (ALVES et al., 2012; JANSSENS et al., 2008).

As vantagens relacionadas às DS quando comparadas às formulações convencionais de cápsulas e comprimidos (Figura 5) é que a formulação é desintegrada na forma de partículas de tamanho inferior a 1 μm além da obtenção forma amorfa, resultando mais facilmente dissolvidos, ao passo que, em formulações convencionais, o tamanho de partícula é superior a 5 μm (ALVES et al., 2012).

Figura 5 - Representação esquemática do aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco hidrossolúveis através de DS.



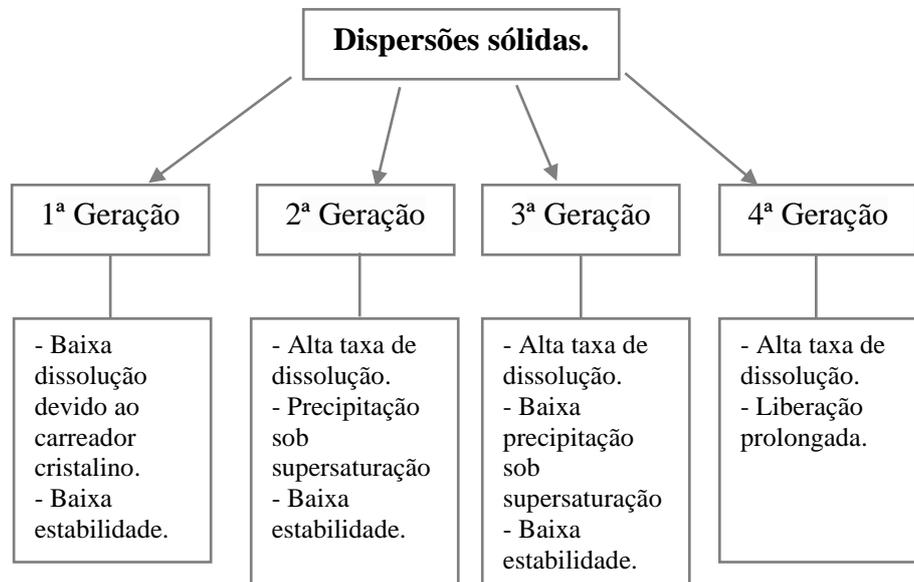
Fonte: Adaptado de ALVES et al., 2012.

Em comparação com outras técnicas usadas para melhorar a biodisponibilidade de medicamentos pouco solúveis em água, como formação de sal, redução do tamanho de partícula (moagem ou micronização) e solubilização (co-solvente, micelas, emulsões), as dispersões sólidas mostram muitas vantagens importantes para se tornar uma das mais estratégias promissoras. As DS podem reduzir o tamanho de partícula do fármaco em níveis moleculares, com um aumento da uniformidade e superfície de contato, propiciando dissolução e absorção mais rápidas, enquanto outras técnicas convencionais de redução de tamanho de partícula têm um limite de tamanho de partícula em torno de 2 a 5 μm , que se aglomeram facilmente na formulação, processo de dissolução ou durante o armazenamento. (BIKIARIS et al., 2005; VO; PARK; LEE, 2013).

Entretanto, a grande maioria das DS apresenta problemas de instabilidade, estando mais susceptíveis a degradação e recristalização. Assim, a estabilidade das formas amorfas é amplamente citada na literatura em estudos de DS e também o uso de polímeros como carreadores é um dos fatores que contribuem amplamente para a formação de sistemas amorfos mais estáveis. O uso de polímeros nas DS amorfas reduzem a mobilidade molecular (efeito plastificante) através do aumento da temperatura de transição vítrea (T_g) e as interações intermoleculares feitas entre o fármaco e o polímero reduzem as interações fármaco-fármaco, evitando a recristalização e modificações na estrutura (LIU; TAYLOR; EDGAR, 2015; MARSAC; LI; TAYLOR, 2009).

Com base na sua composição, as DS podem ser classificadas em quatro gerações (Figura 6). As primeiras dispersões sólidas tiveram seu registro em 1961 e foram desenvolvidas por Sekiguchi & Obi, por meio de uma mistura eutética de Sulfatiazol e ureia, comprovando uma melhora na absorção do fármacos a partir desse sistema, constituindo assim a primeira geração das DS (SEKIGUCHI; OBI, 1961).

Figura 6 - Propriedades e composição das quatro gerações de dispersões sólidas.



Fonte: Adaptado de VO; PARK; LEE, 2013.

A primeira geração, baseia-se na formação das DS cristalinas uma vez que são produzidas através de misturas eutéticas de fármacos pouco solúveis com carreadores altamente solúveis em água, representados principalmente por uréia e açúcares, como sorbitol e manitol. A principal desvantagem de dispersões sólidas cristalinas é a elevada estabilidade termodinâmica dos transportadores que reduz a sua taxa de dissolução em comparação com dispersões sólidas amorfas (SHARMA, 2013).

A segunda geração de DS o carreador cristalino foi substituído por polímeros amorfos, o que promove uma “amorfização” do fármaco e aumento de sua solubilidade. Como exemplos desses polímeros, podemos citar os sintéticos, que incluem a polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG), e os derivados celulósicos naturais. As dispersões sólidas amorfas podem ser classificadas em soluções sólidas (soluções de vidro) e suspensões sólidas de acordo com o estado físico do fármaco. Nas soluções sólidas o fármaco e o transportador são completamente miscíveis formando uma mistura homogênea de uma fase, uma vez que há interação em nível molecular entre ambos. Pode existir ainda a sobreposição das duas situações citadas acima, coexistindo, no mesmo sistema, o fármaco solubilizado e “amorfizado” (MEIRELLES, 2012).

A maior solubilização aquosa no estado amorfo baseia-se na energia de solvatação envolvida no processo de dissolução, devido à disposição das moléculas nesse sistema, que são arranjadas ao acaso. Por conseguinte, neste caso, baixa energia de solvatação é requerida

para separá-las e homogeneizá-las ao meio, permitindo uma dissolução mais rápida e efetiva. Assim, o desenvolvimento de formulações contendo o fármaco na forma amorfa é frequentemente benéfico em termos de dissolução e biodisponibilidade (LIU et al., 2018; STULZER et al., 2007).

Na terceira geração houve a adição de um tensoativo ao sistema, o que permite um efeito sinérgico, melhorando, assim, a solubilidade do fármaco. O sistema formado parece ser mais estável e, portanto, menos propenso à recristalização do fármaco. Estes agentes tensoativos são utilizados como aditivos auxiliares do processo e atuam para melhorar o desempenho biofarmacêutico dos sistemas de supersaturação. A incorporação de agentes tensoativos ou emulsionantes em dispersões sólidas não só melhora o perfil de dissolução, mas também a estabilidade física e química do fármaco. Os tensoativos mais comuns para obtenção deste tipo de DS são o polaxamer 407, os polissorbatos, o Gelucire® 44/14, Soluplus®, dentre outros (SHARMA, 2013).

A quarta geração é de dispersão sólida de liberação controlada (DSLCC) contendo fármacos pouco solúveis em água com um meia-vida biológica curta. DSLCC de fármacos fracamente solúveis em água, muitas vezes requer dois alvos: aumento da solubilidade e de liberação estendida de uma maneira controlada. Em DSLCC, a dispersão molecular de fármacos pouco solúveis em água em carreadores vai melhorar a solubilidade do fármaco enquanto que os polímeros insolúveis em água ou polímeros intumescíveis podem ser utilizados para retardar a liberação do fármaco no meio de dissolução (HUANG; WIGENT; SCHWARTZ, 2006)

A DSLCC pode fornecer uma quantidade adequada de fármaco durante um período prolongado de tempo e, assim, proporcionar muitas vantagens, tais como a melhoria do paciente mediante cumprimento da posologia devido à frequência de dosagem reduzida, diminuição efeitos colaterais, efeito terapêutico constante ou mais prolongada para fármacos fracamente solúveis em água (DESAI; ALEXANDER; RIGA, 2006; IQBAL; BABAR; ASHRAF, 2002). Os polímeros convencionais utilizados em DSLCC são acetato de celulose, Hidroxipropilcelulose (HPC), Eudragit® RS, RL, poli (óxido de etileno) (PEO) e polímero carboxivinilo (Carbopol®) (VO; PARK; LEE, 2013)

Entretanto, apesar de todas as pesquisas nesse ramo, a quantidade de produtos que está no mercado decorrente de dispersão sólida é relativamente baixa. Isto devido principalmente a problemas de aumento de escala e instabilidade físico-químicas no processo de produção ou durante a armazenagem do produto, levando a uma separação de fases e a cristalização

(CHAUHAN; SHIMPI; PARADKAR, 2005; VAN DEN MOOTER et al., 2006; VASANTHAVADA et al., 2004) Apenas alguns produtos foram comercializados durante o último meio século (Tabela 1).

Tabela 1 - Produtos comercializados utilizando dispersões sólidas.

Produto	IFA	Laboratório	SCB	Polímero	Processo
Afeditab	Nifedipine	Elan/ Watson	2	Poloxamer or PVP	<i>Melt/ absorb on carrier</i>
Certican (non-US)	Everolimus	Novartis	3	HPMC	<i>Melt or spray drying</i>
Cesamet	Nabilone	Valeant Pharmaceuticals	2 ou 4	PVP	<i>Melt extrusion</i>
Fenoglide	Fenofibrate	LifeCycle Pharma	2	PEG	<i>Spray drying</i>
Gris-PEG	Griseofulvin	Novartis/ Pedinol	2	PEG	<i>Melt extrusion</i>
Ibuprofen	Ibuprofen	Soliqs	2	varios	<i>Melt extrusion</i>
Incivek (US)	Telaprevir	Vertex Pharmaceuticals	2 ou 4	HPMCAS	<i>Spray drying</i>
Incivo (Europe)	Telaprevir	Janssen Pharmaceuticals	2 ou 4	HPMCAS	<i>Spray drying</i>
Intelence	Etravirine	Janssen Pharmaceuticals	4	HPMC	<i>Spray drying</i>
Isoptin SRE-240	Verapamil	AbbVie Inc	2	HPC/HPMC	<i>Melt extrusion</i>
Kalydeco	Ivacaftor	Vertex	2 ou 4	HPMCAS	<i>Spray drying</i>
Kaletra	Lopinavir and ritonavir	AbbVie	2 e 4	PVP VA	<i>Melt extrusion</i>
LCP-Tacro	Tacrolimus	LifeCycle Pharma/Veloxis	2	HPMC	<i>Melt granulation</i>
Nimotop	Nimodipine	Bayer	2	PEG	<i>Spray drying/fluid bed</i>
Nivadil	Nilvadipine	Fujisawa Pharmaceutical	2	HPMC	
Norvir	Ritonavir	AbbVie	4	PVP VA	<i>Melt extrusion</i>
Noxafil	Posaconazole	Merck	2	HPMCAS	<i>Melt extrusion</i>
Onmel	Itraconazole	GlaxoSmithKline/Steiefel	2	PVP VA	<i>Melt extrusion</i>
Prograf	Tracolimus	Astellas Pharma Inc	2	HPMC	<i>Spray drying/fluid bed</i>
Rezulin	Troglitazone	Pfizer (Parke-Davis)	2	PVP	<i>Melt extrusion</i>
Sporonox	Itraconazole	Janssen Pharmaceuticals	2	HPMC	<i>Spray layering (fluid granulation)</i>
Torcetrapib	Torcetrapib	Pfizer	2	HPMCAS	<i>Spray drying</i>
Zelboraf	Vemurafenib	Roche	4	HPMCAS	<i>Antisolvent precipitation</i>
Zortress (US)	Everolimus	Novartis Pharmaceutical	3	HPMC	<i>Melt extrusion</i>

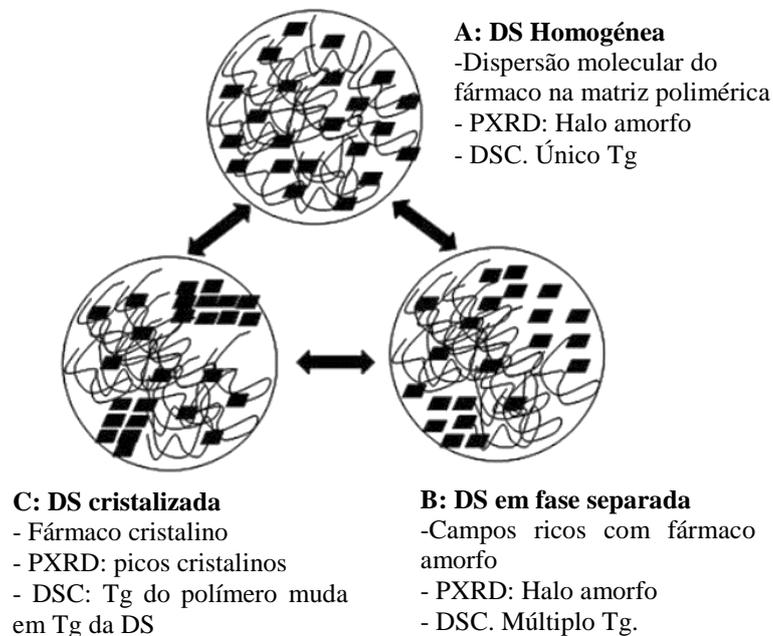
Fonte: Adaptado de YIHONG QIU, YISHENG CHEN, GEOFF G. Z. ZHANG, 2017.

Um dos obstáculos que cercam a produção das DS amorfas envolvem o estado altamente energizados das formas amorfas, que elevam a reatividade das moléculas provocando a recristalização (ZECEVIC et al., 2014). Com a finalidade de evitar tal problema, polímeros são adicionados para estabilizar o estado amorfo (TEJA et al., 2014). Entretanto, é necessário que esse polímero seja miscível com o fármaco para que essa mistura seja efetiva na produção de DS estáveis. Diante disso, fatores como a miscibilidade fármaco-polímero, o comportamento de dissolução e a estabilidade devem ser parâmetros imprescindíveis no desenvolvimento de DS amorfas.

2.4.1. Técnica para obtenção de dispersões sólidas: *spray drying*

O objetivo de utilizar as DS para melhorar solubilidade e cinética de dissolução de fármacos pouco solúveis é obter sistemas em que o fármaco se mantenha estável e amorfo. Esse sistema, aparentemente simples, onde os componentes fármaco e polímero atuam como soluto e solvente, respectivamente, podem formar estruturas diversas, dependendo da composição e do método de preparo. Essas estruturas estão representadas na Figura 7.

Figura 7 - Possíveis estruturas de uma dispersão sólida onde linhas curvas e o símbolo de paralelogramo representam polímero e fármaco, respectivamente.



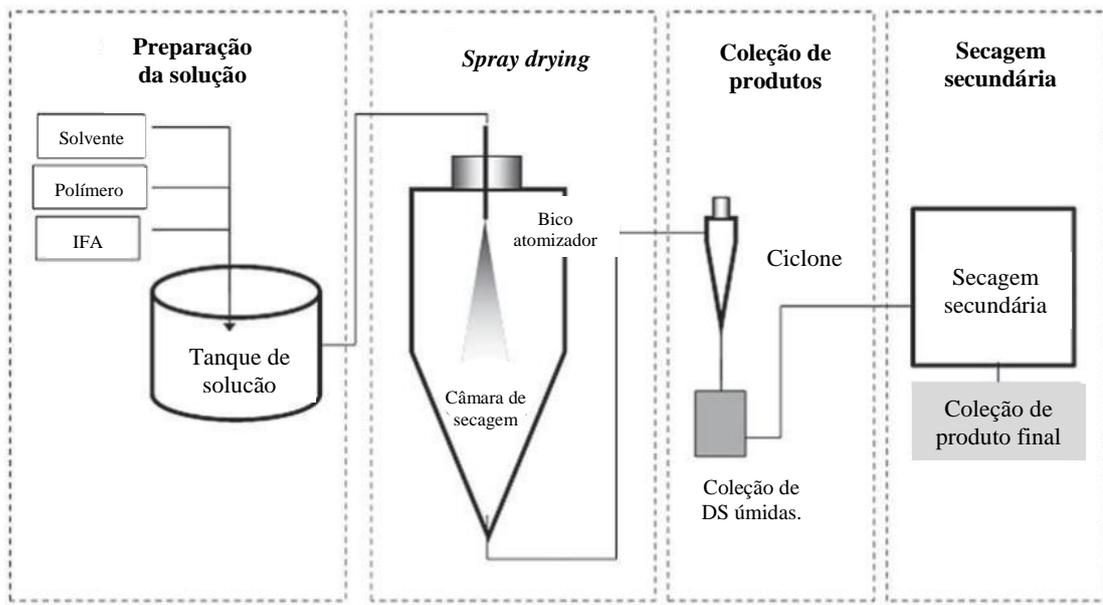
Fonte: Adaptado de YIHONG QIU, YISHENG CHEN, GEOFF G. Z. ZHANG, 2017.

Quando a concentração do fármaco é inferior à sua solubilidade na matriz, ele encontra-se molecularmente disperso na matriz polimérica, formando uma solução homogênea e termodinamicamente estável (Figura 7A). Esse é o sistema ideal de uma DS. Porém, nem todos os sistemas são assim. Esta situação só se aplica a concentrações muito pequenas de fármacos e/ou a elevadas temperaturas. Com a diminuição da temperatura, a mistura torna-se uma solução supersaturada ocasionando a precipitação do fármaco. Isso resulta em partículas cristalinas dispersas na matriz polimérica (Figura 7C), onde a concentração do fármaco permanece igual à sua solubilidade em equilíbrio na mesma temperatura. Alternativamente, devido à lenta cristalização e a uma elevada energia atuando como barreira, quando comparado a separação de fase amorfa, pode haver a formação de uma estrutura metaestável, onde fármacos amorfos são dispersos em uma matriz polimérica contendo fármaco amorfo (Figura 7B) na mesma temperatura e solubilidade amorfa (HUANG; DAI, 2014; QIU et al., 2017).

O processo de secagem por atomização (*spray drying*) é capaz de transformar soluções ou suspensões em partículas sólidas. Os fármacos contidos no sistema de DS obtidas por *spray drying* encontram-se no estado amorfo, o que representa fator fundamental no aumento da solubilidade e taxa de dissolução (RÉ, 2006). Diante das diferentes propriedades dos fármacos, cada formulação terá suas características, o que representa grandes desafios na previsão da qualidade e propriedades finais do pó (NEWMAN; NAGAPUDI; WENSLOW, 2015).

O processo de *spray drying* ocorre em quatro etapas: a primeira acontece com a pulverização da solução (sistema homogêneo) ou suspensão (sistema heterogêneo) para uma câmara de secagem, Na segunda etapa, as gotículas atomizadas se misturam com o fluído de secagem, um gás quente (normalmente ar) que circula na câmara de secagem. A terceira etapa consiste na evaporação da umidade das gotas em contato com o ar aquecido, seguido da formação de partículas secas formados sob condições controladas de temperatura e fluxo de ar, caracterizando a quarta etapa. A coleta e separação das partículas sólidas secas é feita pelo componente de separação gás-sólido (ciclone) e o material fica retido em um coletor. O tamanho final das partículas secas pode ser controlado através da modulação do tamanho das gotas a partir do bico atomizador (QIU et al., 2017; VO; PARK; LEE, 2013). Uma representação esquemática do processo de secagem por atomização está ilustrada na Figura 8.

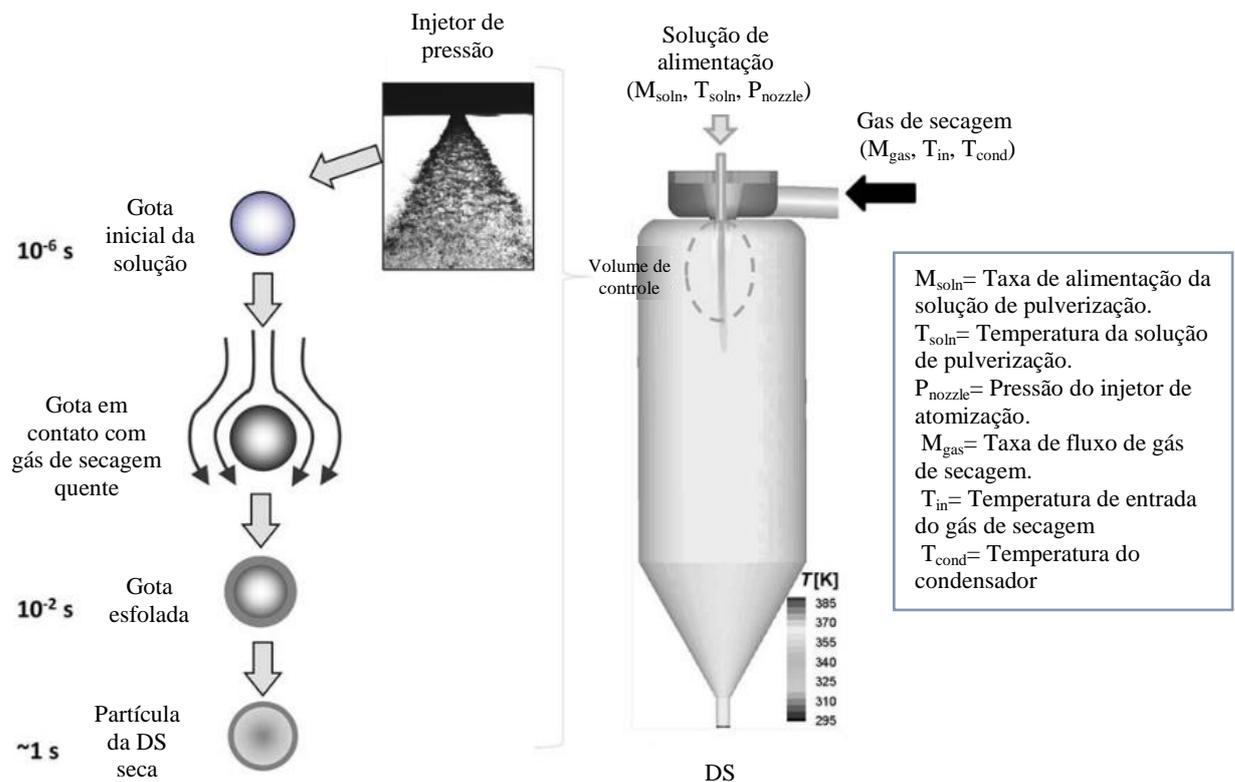
Figura 8 - Esquema representativo do processo de secagem por atomização (*spray drying*).



Fonte: Adaptado de YIHONG QIU, YISHENG CHEN, GEOFF G. Z. ZHANG, 2017.

Alguns parâmetros de processo como temperatura da solução de entrada, vazão de alimentação da solução, vazão e temperatura do fluxo de gás, características do atomizador, teor de sólidos em solução e tensão superficial são fatores de processo extremamente relevantes, uma vez que podem afetar as propriedades desejadas do produto final, tais como tamanho de partícula, umidade, porosidade e rendimento final (PAUDEL et al., 2013; VASCONCELOS et al., 2016). Uma representação esquemática dos parâmetros do processo de secagem por atomização está ilustrada na Figura 9.

Figura 9 - Esquema representativo dos parâmetros de processo de secagem por atomização (*spray drying*).



Fonte: Adaptado de (QIU et al., 2017).

A triagem adequada dos polímeros a serem utilizados no processo de *spray drying* também influencia no resultado do produto final, principalmente no que se refere a estabilidade, molhabilidade e amorfização. Os polímeros hidrófilos são os mais utilizados na produção de DS. A rápida evaporação do solvente durante a secagem por *spray drying* faz com que ocorra um rápido aumento da viscosidade facilitando a captura cinética do fármaco na matriz polimérica (MENG; GALA; CHAUHAN, 2015).

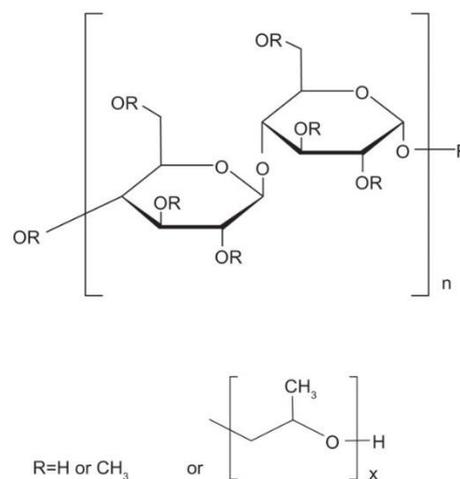
2.4.2. Matriz polimérica utilizada na obtenção da DS: HPMC E6

Os excipientes poliméricos são capazes de melhorar a estabilidade física das DS amorfas, inibindo a cristalização do fármaco amorfo presente. Ademais, a habilidade desses polímeros em manter concentração supersaturada de fármaco no trato gastrointestinal (TGI) posteriormente à dissolução, por um prolongado período de tempo para permitir uma absorção

adequada, torna-os mais atrativos comparados a outras estratégias para aumentar a solubilidade (HUANG; DAI, 2014).

O desenvolvimento das dispersões sólidas utilizadas neste trabalho foi realizado com o polímero derivado da celulose, hidroxipropilmetilcelulose E6 (HPMC E6), comercialmente conhecido como *Methocel*® E6 e apresenta-se como um esqueleto polimérico da celulose, um hidrato de carbono natural que contém uma estrutura básica de repetição de unidades de anidroglicose com substituintes laterais metoxil e hidroxipropil ligados nas unidades de anidroglicose (Figura 10). A estrutura molecular da celulose com seus três hidroxilos ligados em cada unidade de anidroglicose são responsáveis pela extensa ligação de hidrogênio intra e inter-molecular (LIU; TAYLOR; EDGAR, 2015). As concentrações relativas as substituições de hidroxipropil e metoxil podem ser atribuídas parcialmente à hidrofília relativa desses grupos substituintes. A HPMC é sintetizada a partir do tratamento da celulose com hidróxido de sódio (NaOH), que por sua vez é tratada com cloreto de metila e/ou óxido de propileno, criando o polímero substituído e os graus de HPMC. O produto final da reação é fibroso, o qual é purificado e moído até se tornar um pó fino (FORD, 2014).

Figura 10 - Estrutura química de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) com os grupos de substituição.



Fonte: Adaptado de ROWE; SHESKEY; COOK, 2009.

2.4.3. Comportamento de dissolução

Algumas propriedades dos fármacos, tais como solubilidade, tamanho de partícula, polimorfismo, forma de sal, complexação, molhabilidade, entre outros são responsáveis por afetar sua dissolução e com isso, podem ser utilizados para modular a dissolução de fármacos pouco solúveis em água. Uma estratégia muito comum é a utilização de excipientes

hidrofílicos como polímeros, superdesintegrantes, surfactantes, ácidos entre tantos outros. Esses excipientes funcionam de maneiras diferentes para aumentar a solubilidade de fármacos hidrofóbicos. As técnicas utilizadas na preparação da formulação são tão irrefutáveis quanto a escolha do excipiente a ser utilizado, devido à diferença na redução das características superficiais das partículas e também da cristalinidade do produto (SAHARAN et al., 2009)

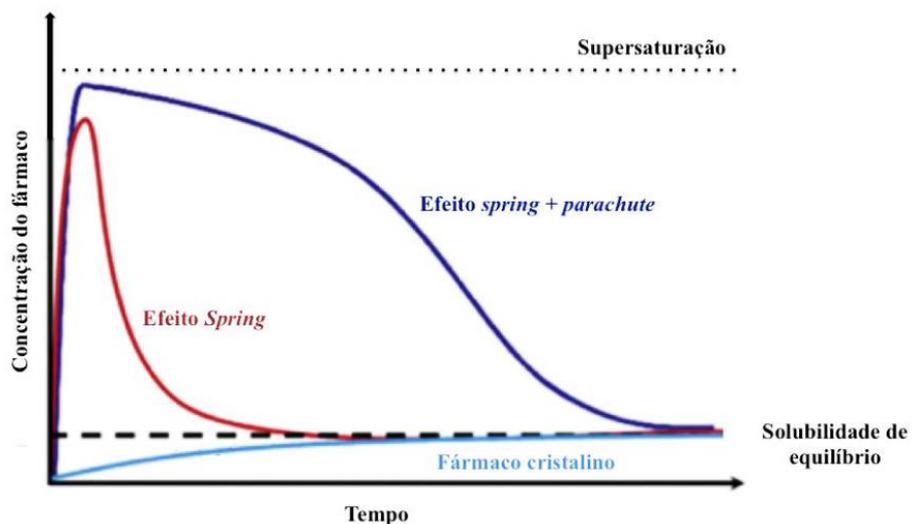
Considerando as DS, o aumento na dissolução se deve a fatores como:

- Formação de estados metaestáveis de alta energia dos componentes da formulação em função da proporção do carreador utilizado e do sistema de suporte que está sendo usado;
- Tamanho de partícula reduzido, o que aumenta a área superficial de contato do fármaco e a sua solubilização, aumentando consequentemente a dissolução e a absorção;
- Formação da forma amorfa dos fármacos;
- Aumento da molhabilidade, impedindo a agregação das partículas finas ao reduzir a tensão interfacial entre o meio e o fármaco devido a presença de surfactantes e polímeros. Esses excipientes poliméricos também inibem a cristalização do fármaco, tornando a dissolução mais rápida;
- Efeito co-solvente dos carreadores hidrofílicos sobre o fármaco;
- Ligações de hidrogênio entre fármaco e carreador;
- Solubilização local do carreador na camada de difusão (SAHARAN et al., 2009)

Os fármacos cristalinos e amorfos apresentam comportamentos de dissolução distintos. No primeiro caso, o fármaco se dissolve em meio aquoso até que o equilíbrio termodinâmico seja alcançado pela solução formada. A partir daí a concentração do fármaco se mantém constante. Diferentemente do estado cristalino, a forma amorfa se dissolve rapidamente num primeiro momento, atingindo altas concentrações (solubilidade aparente) o que pode ser chamado de efeito “*spring*”. Não obstante, as altas concentrações alcançadas inicialmente conseguem se manter por um curto intervalo de tempo, uma vez que são soluções supersaturadas. Dessa forma o fármaco precipita na forma cristalina até que a solução alcance a concentração semelhante a essa forma (BAGHEL; CATHCART; O’REILLY, 2016; LAITINEN et al., 2014).

O efeito “*spring*” também ocorre nos sistemas de DS, porém a utilização de polímeros retardam a precipitação do fármaco cristalino, mantendo o estado de supersaturação por mais tempo, o que é conhecido como efeito “*parachute*”, como é apresentado na Figura 11 (BAGHEL; CATHCART; O’REILLY, 2016; LAITINEN et al., 2014). Esse efeito “*parachute*” tem sido considerado um aspecto importante no que se refere a melhoria da absorção e biodisponibilidade de fármacos.

Figura 11 - Gráfico representativo do efeito “*spring*” e “*parachute*” em fármacos na forma cristalina e amorfa.



Fonte: Adaptado de BEVERNAGE et al., 2013.

2.4.4. Estabilidade

A estabilidade de um fármaco é considerada um atributo crítico de qualidade e necessita de avaliação em estudos de pré-formulação e desenvolvimento de fármacos e medicamentos e também durante estudos pré-clínicos. Os estudos de estabilidade indicam informações a respeito da qualidade de um princípio ativo ou de um medicamento quando submetidos a condições controladas de temperatura e umidade relativa (UR) estabelecendo assim, o tempo de prateleira e condições de armazenamento de medicamentos. O estudo da estabilidade física em formulações farmacêuticas é importante para garantir o desempenho pretendido durante a vida útil do medicamento (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013).

Como já foi mencionado anteriormente, as DS apresentam inúmeras vantagens e como um sistema ideal, deveria apresentar-se de forma estável em condições de temperatura e umidade durante sua obtenção e estocagem. No entanto, muitas vezes esse sistema demonstra limitações relativas a baixa estabilidade termodinâmica, ocasionando desafios na produção de formulações farmacêuticas comerciais (GAO; SHI, 2012; HUANG; DAI, 2014).

A estabilidade física está relacionada à miscibilidade dos componentes do sistema, às características químicas do fármaco e a mobilidade molecular do ativo na mistura (LAVRA, 2016). A DS é considerada fisicamente estável, quando as ligações intermoleculares entre fármaco e polímero são fortes, permitindo a mistura de ambos no sistema. Para que a estabilidade física ideal seja alcançada, alguns aspectos devem ser considerados, no que se refere a formulação:

- As fases intrínsecas do estado sólido;
- As propriedades físico-químicas da matriz polimérica como peso molecular, ponto de fusão, cristalinidade, capacidade de ligação de hidrogênio; grupos funcionais ácidos ou básicos para interação com o fármaco, hidrofobicidade, higroscopicidade e impurezas. Sistemas que apresentem interações ácido– base e Tg elevado são mais propensos a formar DS com uma melhor estabilidade física;
- Concentração do fármaco na dispersão. Geralmente, a menor concentração do fármaco na matriz polimérica produz um sistema mais estável, uma vez que as interações entre as moléculas do fármaco são minimizadas, evitando a recristalização. A instabilidade relacionada a interações com excipientes é inversamente proporcional, uma vez que a maior decomposição geralmente está relacionada a menor concentração de fármaco;
- Métodos utilizados na produção. A recristalização da forma amorfa (transição da fase sólida) durante a produção pode interferir significativamente no desempenho das futuras formulações farmacêuticas. A recristalização pode ocorrer diante da amorfização incompleta da forma farmacêutica ativa, pois fragmentos cristalinos podem acionar a nucleação (SHAMMA; BASHA, 2013). O monitoramento em tempo real com técnicas como Raman, pode contribuir no desenvolvimento e controle do processo (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013).

As DS obtidas pelo método de *spray drying* podem ter interferências dos parâmetros de processo (taxa de fluxo de nitrogênio, configuração do bocal, velocidade da bomba, temperatura, tipo de solvente e concentração de fármaco) o que pode afetar de forma significativa a dissolução, a morfologia e a estabilidade do sistema (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013).

Ainda que as DS apresentem desafios relacionados à estabilidade, esse sistema apresenta uma grande alternativa potencial para melhorar aspectos relacionados a fármacos pouco solúveis (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013). A escolha adequada de polímeros que

permitam uma maior miscibilidade do fármaco na matriz polimérica e o controle dos parâmetros de processo, durante a produção desse sistema são caminhos favoráveis no desenvolvimento de DS estáveis (HUANG; DAI, 2014).

2.5.Obtenção de comprimidos

A granulação é uma técnica de aumento de partículas por aglomeração, é uma das operações unitárias mais significativas na produção de formas farmacêuticas, principalmente comprimidos e capsulas (SRINIVASAN, 2015).

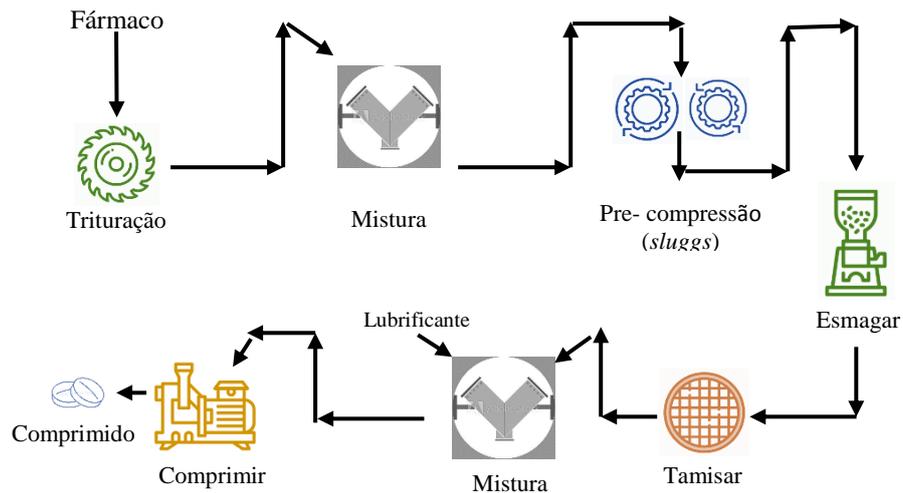
A granulação via seca utiliza compressão mecânica (*sluggs*) ou compactação (compactação em rolo) para facilitar a aglomeração de partículas de pó seco, enquanto a granulação úmida usa líquido (aglutinante / solvente) para facilitar a aglomeração por formação de massa úmida por adesão (PARIKH, 2010). Entre essas duas técnicas, a granulação úmida é a técnica de granulação mais difundida e usada, apesar de envolver vários processos unitários, como massa úmida, secagem e tamisagem, que são complexos, demorados e caros, exigindo grande espaço e vários equipamentos. O tipo de seleção de processo requer conhecimento profundo das propriedades físico-químicas do fármaco, excipientes, propriedades de fluxo e liberação necessárias (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000; SRINIVASAN, 2015).

Existem várias vantagens associadas à granulação via seca e incluem principalmente: requer menos equipamento e espaço mínimo, o processo elimina a adição de umidade e permite o manuseio a seco de ingredientes de formulação sensíveis a umidade, também é adequado para materiais sensíveis ao calor, já que nenhuma etapa de secagem está envolvida. Uma das vantagens mais importantes é geralmente durante o processo da formulação não está associada a alterações na morfologia do fármaco, e os comprimidos fabricados pelo método de granulação via seca melhoraram o tempo de desintegração, porque o aglutinante seco usado tem menos efeito adesivo, portanto, rápida desintegração (ALLEN JR; ANSEL, 2014; SRINIVASAN, 2015).

Geralmente, a granulação começa após a mistura seca inicial dos ingredientes em pó necessários, juntamente com o ingrediente farmacêutico ativo (API), de modo que seja alcançada uma distribuição uniforme de cada ingrediente em toda a mistura em pó. A obtenção de comprimidos requer que o material a comprimir possua propriedades físicas e mecânicas específicas, ou seja, capacidade de fluir livremente coesividade e lubrificação

(Figura 12). Como nem todos os fármacos possuem, tais propriedades, faz-se necessária a adição de adjuvantes farmacêuticos. (SOARES, 2002).

Figura 12 – Sequência de operações unitárias empregadas na produção de comprimidos por granulação via seca.



Fonte: Adaptado de ALLEN JR; ANSEL, 2014.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Desenvolver comprimidos a partir de dispersões sólidas de norfloxacino, visando o aumento da solubilidade e estabilidade do produto final.

3.2. Objetivos Específicos

- Preparar e caracterizar as dispersões sólidas contendo norfloxacino, descritas na literatura, pela técnica *spray-drying*;
- Obter os comprimidos a partir da mistura física da dispersão sólida e demais excipientes;
- Realizar a caracterização tecnológica dos comprimidos desenvolvidos
- Realizar estudos de dissolução em condições de supersaturação;
- Avaliar a estabilidade acelerada dos comprimidos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. MATERIAIS

4.1.1. Descrição dos insumos farmacêuticos

Além da substância ou substâncias ativas, os comprimidos geralmente contêm vários adjuvantes farmacêuticos, incluindo os seguintes: diluentes ou materiais de enchimento, aglutinantes, desintegrantes, antiaderantes, deslizantes, lubrificantes e adjuvantes diversos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007; ZOU et al., 2019).

Os insumos farmacêuticos utilizados foram adquiridos dos fornecedores certificados listados na seguinte tabela:

Tabela 2 - Insumos farmacêuticos usados no estudo.

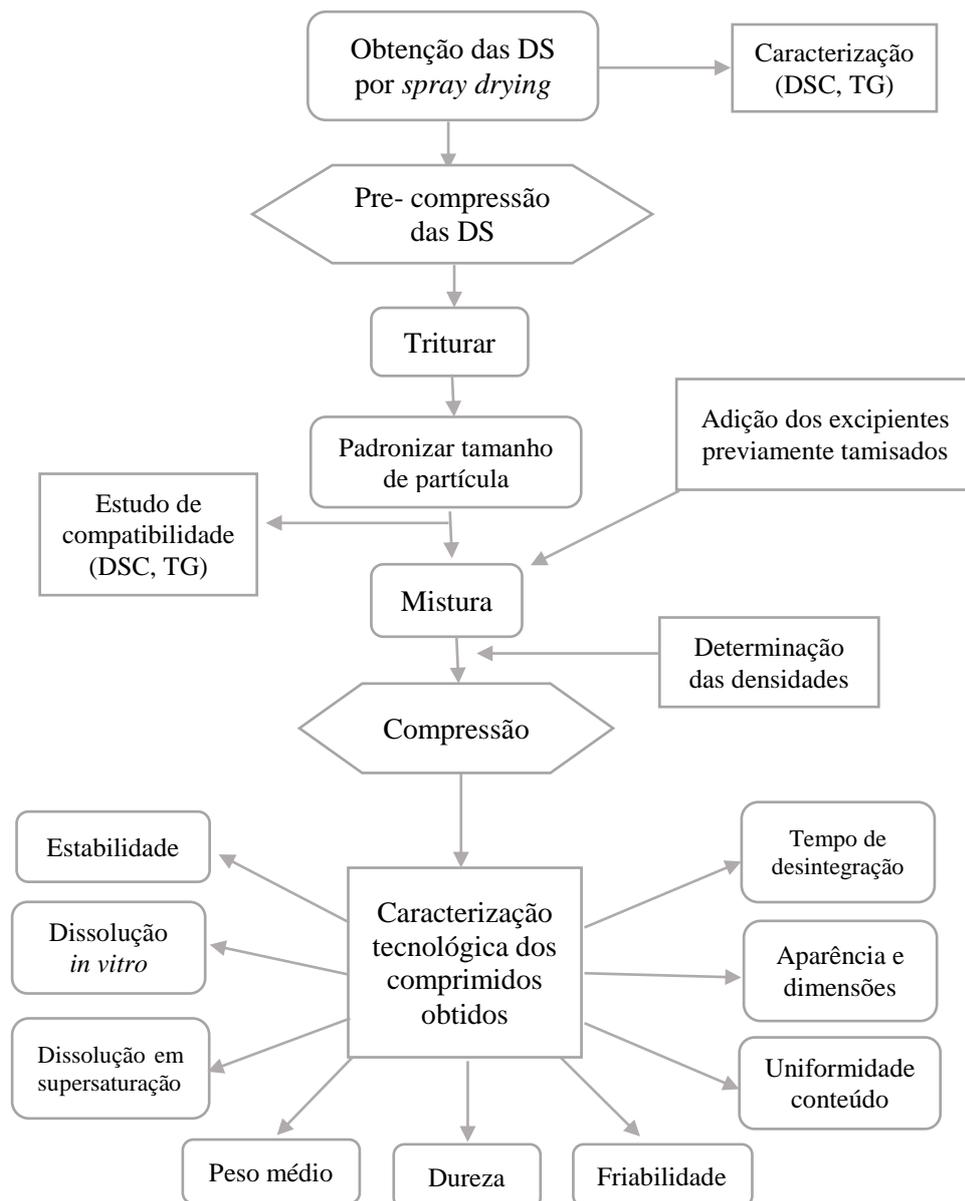
Insumo farmacêutico	Substância	Classificação	Fornecedor
NFX	Norfloxacino	IFA	Pharmanostra
HPMC E6	Hidroxipropilmetilcelulosa	Polímero	Blanver
CCS	Croscarmelosa sódica	Desintegrante	Blanver
Microcel	Celulosa microcristalina	Aglutinante	Blanver
	Estearato de magnésio	Lubrificante	Blanver
LSS	Lauril Sulfato de Sódio	Surfactante	Blanver

Fonte: Elaborado pela autora.

4.2. MÉTODOS

Para facilitar a visualização das diferentes etapas de execução do trabalho, a metodologia está apresentada na forma de fluxograma, na Figura 13.

Figura 13 - Etapas de execução do trabalho.



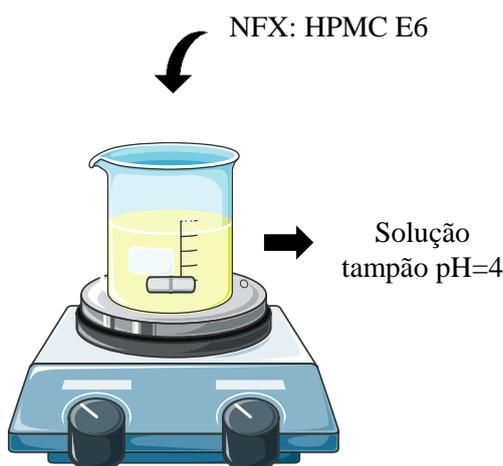
Fonte: Elaborado pela autora.

4.2.1. Obtenção das dispersões sólidas por *spray drying*

A obtenção das DS foram realizadas pela técnica de secagem por atomização (*spray drying*) utilizando a proporção fármaco: polímero (NFX: HPMC E6) de 1:1. A solução utilizada no *spray drying* foi preparada solubilizando o NFX em uma solução tampão pH 4,0.

Após a solubilização total do fármaco, o polímero foi adicionado lentamente até a sua completa solubilização. Este processo foi realizado sob constante agitação em chapa de agitação magnética ao longo de todo o experimento. O processo de desenvolvimento foi descrito completamente por BIGGI, 2018.

Figura 14 - Esquema representativo da preparação da solução



4.2.2. Caracterização das dispersões sólidas

4.2.2.1. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas usando DSC-60 Shimadzu[®] (Shimadzu, Kioto, Japão), sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com razão de fluxo 50 mL.min⁻¹. Aproximadamente 2 mg de amostra foram pesados e colocados em um porta-amostra de alumínio selado. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 30 a 300°C, com razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹.

Para calibrar o DSC-60, foram aplicados metais de alta pureza, em seguida através de seus pontos de fusão, analisou-se as áreas dos picos e as temperaturas, então, determinados e programados no aparelho. O método padrão foi aplicado usando índio e zinco como padrões de calibração. A temperatura encontrada pode variar $\pm 0,5$ °C para fusão do Índio que é de 156,63 °C ou fusão do Zinco que é de 419,58 °C. O calor de reação encontrado pode variar $\pm 1,0$ J.g⁻¹ para o Índio que é de 28,45 J.g⁻¹ ou do Zinco que é 100,5 J.g⁻¹. Uma vez que estes parâmetros foram atingidos, a calibração foi realizada.

As curvas de DSC foram analisadas no *software* TA-60 para identificar os eventos térmicos apresentados, bem como as temperaturas (T_{inicial} e T_{pico}) e as energias ΔH (J.g⁻¹) envolvidas nesses eventos.

4.2.2.2. Termogravimetria (TG)

As curvas de TG foram obtidas numa termobalança Shimadzu[®] (TGA-60) usando cadinho de platina. As amostras com massa de aproximadamente 5 mg foram submetidas a uma razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, no intervalo de temperatura de 30 – 600°C, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL.min⁻¹).

O equipamento foi calibrado usando oxalato de cálcio monohidratado e índio, que foram aquecidos a 200°C seguido de correção da temperatura de calibração. Em seguida, novos experimentos foram realizados com o objetivo de verificar se a temperatura de fusão irá variar em ± 0,5 °C. Uma vez que estes parâmetros foram atingidos, a calibração foi realizada.

As curvas termogravimétricas foram analisadas no software OriginPro8[®] para identificar as porcentagens e as temperaturas inicial e final de perdas de massa.

4.2.2.3. Espectroscopia de Infravermelho (IV)

Os espectros na região do infravermelho para o NFX foram obtidos em equipamento FTIR Frontier (PerkinElmer, Brasil) na faixa espectral entre 4000 e 500 cm⁻¹, com média de mais de 32 scans, na resolução do espectro de 4 cm⁻¹.

Os espectros de transmitância foram adquiridos com refletância total atenuada (ATR) é uma medida de transmitância feita de uma amostra de NFX colocada sobre a superfície de um cristal com alto índice de refração, por dentro do qual passa um feixe de infravermelho num ângulo tal que o feixe sofra múltiplas reflexões pelo interior do cristal.

4.2.3. Estudo de compatibilidade das misturas físicas

Realizou-se misturas binárias fármaco NFX - excipiente (celulose microcristalina, croscarmelosa de sódio, estearato de magnésio e lauril sulfato de sodio), as quais foram manipuladas na razão de 1:1 (p/p), empregando-se 3 gramas de cada insumo. A preparação ocorreu de forma manual, utilizando um frasco fechado, com homogeneização por 10 minutos. As misturas físicas obtidas foram armazenadas em frascos plásticos de polietilenoglicol de baixa densidade, hermeticamente fechados e acondicionados em local seco à temperatura ambiente.

As misturas físicas foram caracterizadas e avaliadas quanto à interação fármaco - excipiente empregando-se as técnicas: DSC, TG descritas anteriormente no tópico 4.2.2.

4.2.4. Obtenção dos comprimidos

As formulações foram desenvolvidas por granulação via seca pelo método *slugging* em compressora URM-10 (Usirom). Pela característica física das dispersões sólidas e para facilitar a obtenção realizou-se a pré- compressão dos comprimidos grandes em prensa hidráulica manual (Atlas™ Manual Hydraulic Press - 15T & 25T) de acordo com o método, aplicando 1kgf, posteriormente realizou-se a trituração em gral de porcelana, a padronização do tamanho das partículas foi realizada utilizando o tamiz N°850.

Se desenvolveram 5 formulações de comprimidos (NFX DS F1, F2, F3, F4 e F5) de 300mg (Tabela 3), as quais levaram uma quantidade fixa de dispersão sólida de NFX (150mg), após pesar os ingredientes, foram adicionados quantidades crescentes de Croscarmelosa sódica, quantidades decrescentes de Celulosa microcristalina, quantidades fixas de Estearato de Magnésio e Lauril Sulfato de Sódio; todas de acordo com a quantidade permitida pelo *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (ROWE; SHESKEY; COOK, 2009).

Tabela 3 - Formulações de comprimidos a partir das dispersões sólidas de Norfloxacin.

Ingredientes	F1 (%)*	F2 (%)*	F3 (%)*	F4 (%)*	F5 (%)*
Nofloxacin (DS)	50	50	50	50	50
Croscarmelosa sódica	5	10	15	20	25
Celulosa microcristalina	43	38	33	28	23
Estearato de Magnésio	1	1	1	1	1
Lauril Sulfato de Sódio	1	1	1	1	1
TOTAL (%)	100	100	100	100	100

*F (1,2,3,4 e 5) = % (m/m)

4.2.5. Determinação das densidades

4.2.5.1 Determinação das densidades aparente e de compactação

As densidades aparentes e de compactação (sistemas de empacotamento frouxo e estável) foram determinadas utilizando-se volúmetro de compactação (Testador de densidade JV 100), medindo-se o volume livremente ocupado (V_a) por cerca de 10 g de amostra, em proveta de 50mL, e após ser submetido a 10 (V_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) quedas. Quando a diferença entre V_{500} e V_{1250} foi superior a 1mL, foram realizadas séries de 1250 quedas até volume constante, ou seja, até que a diferença entre duas leituras subsequentes fosse inferior a 1mL, obtendo-se o volume de compactação (V_c). As densidades aparentes (D_a) e de

compactação (D_c) foram calculadas pelas equações (Equação 1 e 2), expressas pela média de 3 determinações.

$$D_a = \frac{m}{V_a} \quad (\text{Equação 1})$$

$$D_c = \frac{m}{V_c} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde, D_a representa a densidade aparente, V_a o volume aparente do pó, D_c a densidade de compactação e V_c o volume de pó compactado.

4.2.5.2. Determinação do Índice de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade.

Para a determinação desses índices foram utilizados os valores de densidade aparente e de compactação, assim como os de volume obtidos pela aplicação da técnica acima descrita.

O Índice de Hausner (IH) foi encontrado através da relação entre D_a e D_c (HAUSNER, 1967), conforme a (Equação 3):

$$IH = \frac{D_c}{D_a} \quad (\text{Equação 3})$$

Onde, IH= Índice de Hausner, D_c é a densidade de compactação e D_a é a densidade aparente.

Para o cálculo do Índice de Carr (IC) ou índice de compressibilidade, foram utilizados os dados obtidos de D_a e D_c (CARR, 1965), segundo a (Equação 4):

$$IC = \frac{D_c - D_a}{D_a} \times 100 \quad (\text{Equação 4})$$

Onde, IC= Índice de Compressibilidade, D_c é a densidade de compactação e D_a é a densidade aparente.

A compactabilidade (C) foi calculada por meio da diferença entre os V_{10} e V_{500} (GUYOT et al., 1995), conforme a (Equação 5):

$$C = V_{10} - V_{500} \quad (\text{Equação 5})$$

Onde, C= compactabilidade, V_{10} e V_{500} = volumes ocupados após 10 e 500 quedas do volúmetro de compactação, respectivamente.

4.2.6. Caracterização tecnológica dos comprimidos

Os comprimidos obtidos foram caracterizados tecnologicamente através dos ensaios de determinação de dimensões, peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e uniformidade de conteúdo.

4.2.6.1. Determinação da aparência e das dimensões

Após 24 horas do processo de compressão, 10 comprimidos de cada formulação tiveram seu diâmetro e espessura medidos com o auxílio de um paquímetro analógico (Astro Mix). Quanto à aparência, os comprimidos foram avaliados quanto a sua homogeneidade de coloração e os aspectos visuais da superfície.

4.2.6.2. Determinação do peso médio

Os comprimidos foram pesados, individualmente, em balança analítica (Shimadzu, Shi Auy 220), 20 comprimidos, e em sequência, determinou-se o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação de cada uma das formulações, de acordo com o procedimento preconizado pela F.BRAS, 2010.

4.2.6.3. Determinação da dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos e consiste em submeter o comprimido à ação de um durômetro (Dr. Schleuniger Pharmatron Modelo 5Y) que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. Foram utilizados 10 comprimidos e a força foi medida em Newtons (N) (F.BRAS, 2010).

4.2.6.4. Determinação da friabilidade

Foram pesados 10 comprimidos e esses foram colocados em um friabilômetro (Erweka, mod. TAD) e submetidos a 25 rpm por 4 minutos. A friabilidade foi obtida através do cálculo do percentual de perda de material por queda e atrito (Equação 6). O resultado não deve ser maior do 1%.

$$\text{Friabilidade (\%)} = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100 \quad (\text{Equação 6})$$

Onde, P_i = Peso inicial dos comprimidos e P_f = Peso final depois do processo.

4.2.6.5. Tempo de desintegração

A desintegração é definida, para os fins desse teste, como o estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (comprimidos), permanece na tela metálica do aparelho de desintegração (Desintegrador NOVA ÉTICA), salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos. Consideram-se, também, como desintegradas as unidades que durante o teste se transformam em massa pastosa, desde que não apresentem núcleo palpável (F. BRAS, 2010).

De acordo com o preconizado pela F. BRAS, 2010. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração em água a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ de comprimidos não revestidos é de 30 minutos, o resultado expressa a média de 6 determinações.

4.2.6.6. Doseamento

Em gral de porcelana, foi triturado 1 comprimido com auxílio de um pistilo. Em seguida, foi pesado exatamente 15mg de comprimido triturado, o que equivale a 7,5mg de NFX contidos no comprimido, essa massa foi transferida para balão volumétrico de 10 mL e dissolvido com 5 mL de Fluido Intestinal Simulado (FIS) sem enzimas (tampão fosfato de potássio 0.05 M, pH 6,8). O balão foi submetido à agitação em mesa agitadora orbital por 10 minutos e depois foi colocado em ultra-som por outros 10 minutos. Ao fim desse processo, completou-se o volume com FIS.

Seguidamente, a solução foi filtrada e uma alíquota de 1mL foi coletada e transferida para outro balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com metanol, obtendo-se uma solução com concentração de 7,5 $\mu\text{g/mL}$. Após foi realizada a filtração em membrana com diâmetro de poro de 0,45 μm , e a quantificação foi determinada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) conforme descrito no item 4.2.7.

4.2.7. Estudos de dissolução em condição de supersaturação

Os estudos de dissolução em condições de supersaturação foram realizados com os comprimidos de duas formulações (NFX DS F3 e NFX DS F4) e fármaco de referência (NFX R), assim também a DS amorfa (NFX DS) e fármaco cristalino (NFX C). Utilizando meio biorrelevante simulado ou fluído intestinal no estado jejum (FaSSIF), que está composto por: Taurocolato de sódio (3mM), lecitina de soja (0,75mM), cloreto de sódio (105,9mM), hidróxido de sódio (8,7mM), fosfato de sódio monobásico (28,4mM). Este meio apresenta o valor do pH semelhante ao do intestino delgado em jejum, é por isso que para o

desenvolvimento do método, o pH do meio de dissolução é ajustado dentro da faixa 6,5 para formas de liberação imediata (DRESSMAN et al., 1998).

Os comprimidos foram pesados e colocados a um erlenmeyer contendo 25mL de FaSSIF e mantidas em agitação magnética a 110 rpm e 37°C durante 4 horas em incubadora de agitação orbital com aquecimento (Shaker – NL-343-01 NewLab). As coletas foram realizadas nos intervalos de tempo 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 minutos, seguidamente foram centrifugadas (a 2500 rpm) durante 5 minutos, o sobrenadante foi retirado e filtrado em filtro de seringa (nylon 0,45µm), 20 µL do filtrado foi retirado e rapidamente diluído em 4980 µL de metanol para evitar precipitação do fármaco.

As soluções das amostras foram quantificadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), utilizando metodologia previamente validada (OLIVEIRA et al., 2009). Mediante o CLAE modelo LC-20AT (Shimadzu, kyoto, Japão), operado isocraticamente a 40°C e coluna cromatográfica de fase reversa Phenomenex Luna (Torrance, USA) C₁₈ (150mmx 4,60mm I.D., com um tamanho de partícula de 5µm e tamanho de poro de 100Å), e detector de arranjo de diodos (SPD-M20A) ajustado a 278nm. Foi utilizada a fase móvel composta de ácido fosfórico 0,04M, pH 3,0 e acetonitrila (84:16; v/v), eluído em fluxo de 1,0 mL min⁻¹, com volume de injeção de 20 µL.

4.2.8. Estudo de estabilidade preliminar

Os comprimidos das formulações (NFX DS F3 e NFX DS F4) foram submetidas a condições diferentes de estresse para avaliação da estabilidade. Os comprimidos foram colocados em recipientes de PVC, recobertas com folhas de alumínio e submetidas as seguintes condições de temperatura e umidade: 40°C ± 2°C em estufa e a 4°C ± 2°C em geladeira.

As eventuais variações na temperatura e umidade foram monitoradas diariamente com o auxílio de um termohigrômetro. A estabilidade das amostras foi avaliada por meio de análises de DSC, TG e FTIR aos 90 dias.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Obtenção das dispersões sólidas por *spray drying*

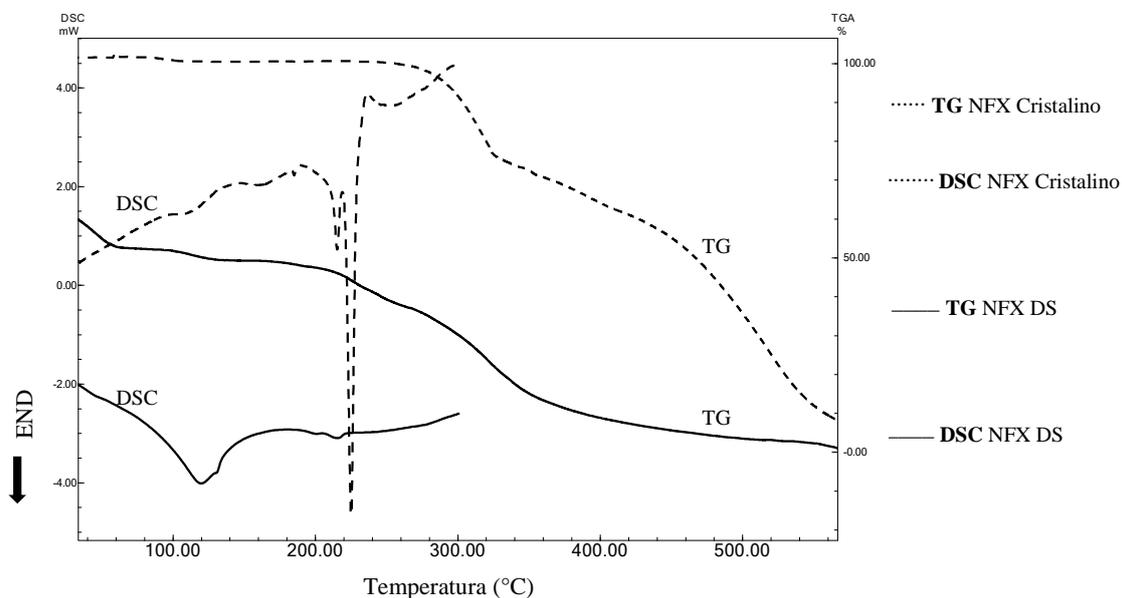
A obtenção das DS foi descrita no item 4.2.1, utilizando os seguintes parâmetros: a solução foi nebulizada em mini *spray-dryer* B290 (Buchi, Suíça), utilizando as seguintes condições: temperatura de entrada: 180 °C, temperatura de saída de 102±2 °C, fluxo de ar de aproximadamente 500 L/hora (rotâmetro ajustado entre 30-40), aspiração em 100%, pressão de -70 mbar.

5.2. Caracterização das dispersões sólidas

As DS de NFX e NFX cristalino foram caracterizadas termicamente através de DSC e TG (Figura 15). A curva DSC do NFX cristalino demonstra um primeiro evento endotérmico, na faixa de temperatura de 100°C a 150°C, caracterizando o início da perda de água, o segundo evento endotérmico na temperatura de 225.34°C, característico da fusão do fármaco, evidenciando sua presença. A curva TG do NFX cristalino apresenta um evento endotérmico bem definido na faixa de 250 e 400°C (CHIERENTIN, 2013).

A curva DSC do NFX DS (Figura 15) demonstra um único evento endotérmico na faixa de 90 e 150°C, característico do polímero, bem como o desaparecimento do pico de fusão referente ao fármaco cristalino. Esse desaparecimento, bem como reduções nos picos das curvas DSC podem ser característicos das interações físicas entre o fármaco e o polímero, ou devido a amorfização das dispersões solidas, A curva TG do NFX DS apresenta dois eventos endotérmicos o primeiro ocorre na faixa de 90-160°C, sugerindo uma perda de água 2.88% e o segundo evento bem definido na faixa 250- 400°C, onde todo o composto é carbonizado (BIGGI, 2018).

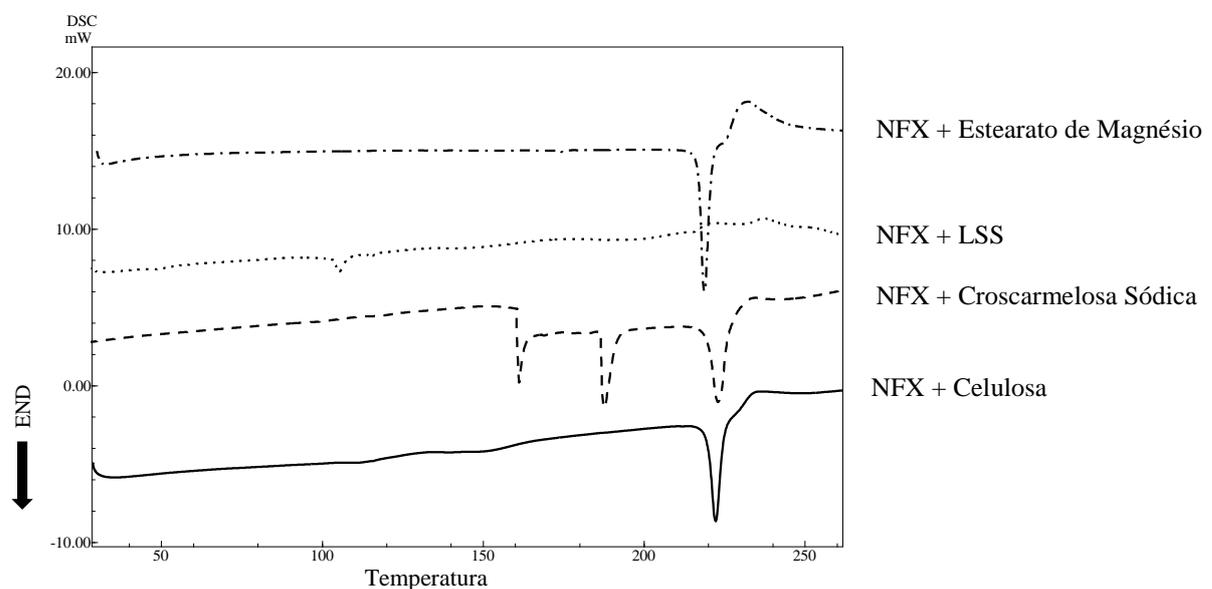
Figura 15 - Curvas de DSC obtidas para NFX cristalino e NFX DS.



5.3. Estudo de compatibilidade das misturas físicas

As misturas binárias fármaco- excipiente (celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, estearato de magnésio e lauril sulfato de sódio), as quais foram manipuladas na razão de 1:1 (p/p), foram caracterizadas termicamente através de DSC (Figura 16). As misturas físicas de NFX+ Estearato de magnésio, NFX + Celulose microcristalina, apresentam um único evento endotérmico na faixa de 218°C e 222°C respectivamente, característico da fusão do fármaco e pode indicar também que não tem interações físicas entre o fármaco e o excipiente, a mistura de NFX + Croscarmelosa sódica demonstra três eventos endotérmicos (161.23°C, 187.68°C e 222°C) característicos do excipiente e do fármaco a mistura de NFX + Lauril Sulfato de Sódio não apresentou o pico de fusão característico do fármaco, pode ser característico da interação física entre o fármaco e o excipiente, resultados semelhantes foram encontrados por OLIVEIRA e colaboradores no estudo de compatibilidade de NFX e excipientes para o desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada (OLIVEIRA et al., 2009).

Figura 16 - Curvas de DSC das misturas físicas binárias.



5.4. Obtenção dos comprimidos

As formulações matriciais obtidas foram avaliadas quanto às características farmacopeicas preconizadas para comprimidos, com o objetivo de atestar a qualidade do material para a sequência do projeto. Foram analisados parâmetros como densidade, dureza, friabilidade, peso médio, aparência e dimensões, desintegração, e uniformidade de conteúdo. (F. BRAS. V, 2010).

5.4.1. Determinação das densidades

As interações entre as partículas que afetam as propriedades que determinam a densidade aparente e a densidade de compactação, podem proporcionar uma medida da importância relativa das interações entre partículas. Os resultados podem ser observados na seguinte tabela:

Tabela 4 - Resultado da determinação das densidades

Formulações	Da*	Dc*	IH*	IC (%)*
F1	0,5129	0,6085	1,1804	18,6391
F2	0,4697	0,5903	1,2568	25,6759
F3	0,5352	0,6230	1,1641	16,4051
F4	0,4791	0,6053	1,2634	26,3411
F5	0,4213	0,6107	1,4495	33,0957

*Da= Densidade aparente, Dc= Densidade de compactação, IH= Índice de Hausner, IC= Índice de compressibilidade.

Segundo a Tabela 5 as formulações F1 e F3 apresentaram boa fluidez segundo o IH, as formulações F2 e F4 apresentaram fluidez aceitável e a F5 apresentou fluidez pobre. As formulações F2 e F4 apresentaram pobre fluidez para o IC, as formulações F1 e F3 apresentaram adequada e a F5 apresentou fluidez muito pobre. Este tipo de comparação é usado como um índice da capacidade de fluxo do pó.

No caso dos materiais de menor fluidez, geralmente existem interações maiores entre as partículas e observa-se uma diferença maior entre Da e Dc. Os índices de Hausner e de compressibilidade refletem essas diferenças.

A Tabela 5 apresenta a escala de fluidez dos pós aceita para os índices de compressibilidade e Hausner.

Tabela 5 - Escala de fluidez dos pós.

Índice de compressibilidade (%)	Fluidez	Índice de Hausner
0 – 10	Excelente	1,00 – 1,11
11 – 15	Boa	1,12 – 1,18
16 – 20	Adequada	1,19 – 1,25
21 – 25	Aceitável	1,26 – 1,34
26 – 31	Pobre	1,35 – 1,45
32 – 37	Muito pobre	1,46 – 1,59
Maior de 38	Extremamente pobre	Maior a 1,6

Fonte: Adaptado de USP <1174>.

5.5. Caracterização tecnológica dos comprimidos

5.5.1. Determinação da aparência e das dimensões

Analisou-se o aspecto visual dos comprimidos, e notou-se que as mesmas estavam de forma satisfatória, apresentaram formato circular, de superfície lisa sem rugosidades, de cor branca uniforme (Figura 17).

De acordo com a farmacopeia os comprimidos devem apresentar superfície íntegra, homogênea, com coloração característica, lisa e brilhante, sendo destituída de defeitos, como falhas, fissuras e contaminação.

Figura 17 - Comprimidos obtidos a partir das DS.



A altura e o diâmetro são parâmetros importantes na caracterização tecnológica dos comprimidos, porque refletem a força de compressão e a escolha dos punções, respectivamente. A variabilidade na espessura de comprimidos pode estar relacionada à pressão e à velocidade de compressão, visto que na medida em que a compressão aumenta, ocorre uma diminuição na porosidade da forma farmacêutica que, por sua vez, interfere com a capacidade de penetração de líquido e, conseqüentemente, com a força desenvolvida durante a desintegração (CORÁ, 2008). Como pode ser observado na Tabela 6, a determinação das medidas do diâmetro e da altura dos comprimidos foi através de um paquímetro. Nenhuma das formulações apresentou diferenças nos valores de diâmetro e entre os comprimidos da mesma formulação. As formulações F4 e F5 apresentaram uma diminuição da altura, assim consideram-se aprovados quanto ao teste de dimensão segundo a Farmacopeia brasileira (F. BRAS, 2010).

Tabela 6 - Resultado da determinação da aparência e dimensões dos comprimidos.

	F1		F2		F3		F4		F5	
	Diâmetro (mm)	Altura (mm)								
\bar{X}	8,09	5,89	8,08	5,79	8,10	5,63	8,07	4,82	8,08	4,68
Min.	8,06	5,85	8,05	5,71	8,05	5,43	8,01	4,67	8,04	4,61
Max.	8,11	5,93	8,11	5,84	8,14	5,74	8,11	4,9	8,11	4,75
CV%	0,21%	0,40%	0,22%	0,52%	0,30%	1,70%	0,32%	1,18%	0,26%	0,78%

5.5.2. Determinação do peso médio

O peso médio permite verificar se a dose terapêutica do comprimido está correta, pesos em desacordo com as especificações são perigosos, pois podem gerar uma menor dosagem e com isso o comprimido não produz a ação terapêutica esperada; ou uma maior dosagem: o medicamento pode apresentar efeitos colaterais, superdosagem (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Tabela 7 - Resultado da determinação do peso médio.

	F1 (mg)	F2 (mg)	F3 (mg)	F4 (mg)	F5 (mg)
\bar{X}	299,91	299,075	299,79	301,11	297,27
Min.	296,8	296	297,9	294,5	290
Max.	302	305	303,3	309	302,4

CV%	0,57%	0,88%	0,44%	1,28%	1,09%
------------	-------	-------	-------	-------	-------

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz, sendo que para os comprimidos produzidos, o volume do granulado ou do pó na matriz foi regulado, a fim de que todos possuam conteúdo e peso ideais. Então a análise do peso médio (Tabela 7) das 5 formulações determinou que elas estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela farmacopeia, já que para os comprimidos de 250 mg a mais, o limite de variação tem que estar entre $\pm 5,0\%$.

5.5.3. Determinação da dureza

Os comprimidos obtidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os resultados foram expressados como a média dos valores obtidos nas determinações. O resultado deste teste é informativo e estão na seguinte tabela. (F. BRAS, 2010).

Tabela 8 - Resultado da determinação da dureza.

	F1 (N)	F2 (N)	F3 (N)	F4 (N)	F5 (N)
\bar{X}	85,06	81,25	85,45	89,42	91,95
Min.	80	79	83,6	87	89
Max.	87,6	84,3	88,4	92,5	94,7
CV%	2,36%	2,14%	1,80%	1,87%	1,87%

5.5.4. Determinação da friabilidade

A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, portanto é um parâmetro de grande importância para a verificação da perda de peso (GIL, 2007). Para este teste, 10 comprimidos foram pesados inicialmente e depois do teste. De acordo com a farmacopeia brasileira são considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso. Assim, de acordo com os resultados apresentados na Tabela 9, os comprimidos das cinco formulações estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela farmacopeia.

Tabela 9 - Resultados da determinação da Friabilidade

	F1 (g)	F2 (g)	F3 (g)	F4 (g)	F5 (g)
Pi	3,014	2,992	3,008	2,994	2,976

Pf	3,01	2,988	2,998	2,982	2,974
% Perda de massa	0,13%	0,13%	0,33%	0,40%	0,07%

5.5.5. Tempo de desintegração

A análise de desintegração permite verificar se comprimidos se desintegram dentro do limite de tempo especificado de 30 minutos (F. BRAS, 2010). No teste de desintegração dos comprimidos obtidos a partir das DS, as amostras das formulações F3, F4 e F5 se desintegraram dentro do tempo especificado pela farmacopeia brasileira, porém as formulações F1 e F2 não estão dentro do tempo especificado, observa-se que os resultados do tempo de desintegração têm relação inversamente proporcional com o desintegrante (Croscarmelosa sódica) em cada formulação, sendo que a maior quantidade de desintegrante diminui o tempo de desintegração, a desintegração de comprimidos pode ser influenciada por diversos fatores incluindo os excipientes utilizados, e a força de compressão aplicada (CORÁ, 2008), os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Resultados da determinação da desintegração.

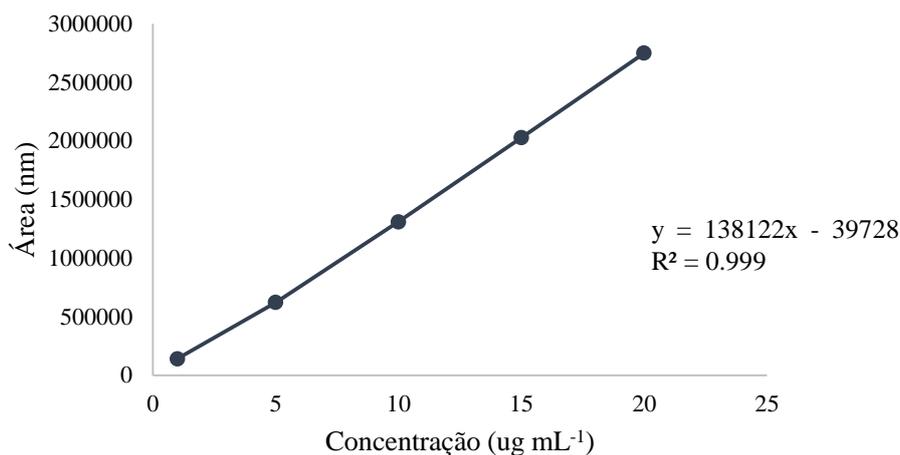
	F1	F2	F3	F4	F5
n	3	3	3	3	3
\bar{X}	62	49,33	19,33	12,33	8
Desvio Padrão	2	1,53	0,58	1,53	1
Min.	60 min	48 min	19 min	11 min	7 min
Max.	64 min	51 min	20 min	14 min	9 min
CV%	3,23%	3,10%	2,99%	12,39%	12,5%

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco, e de acordo com os resultados as formulações F1 e F2 não foram consideradas para o teste de dissolução porque não estão dentro do tempo especificado de desintegração, porque para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (SHARGEL; KANFER, 2005).

5.5.6. Doseamento

A uniformidade de conteúdo dos comprimidos obtidos foi quantificada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Apresentou 86.97% de concentração, o valor foi determinado mediante a equação a curva de calibração.

Figura 18 - Curva de calibração de norfloxacino.



5.6. Estudos de dissolução em condição de supersaturação

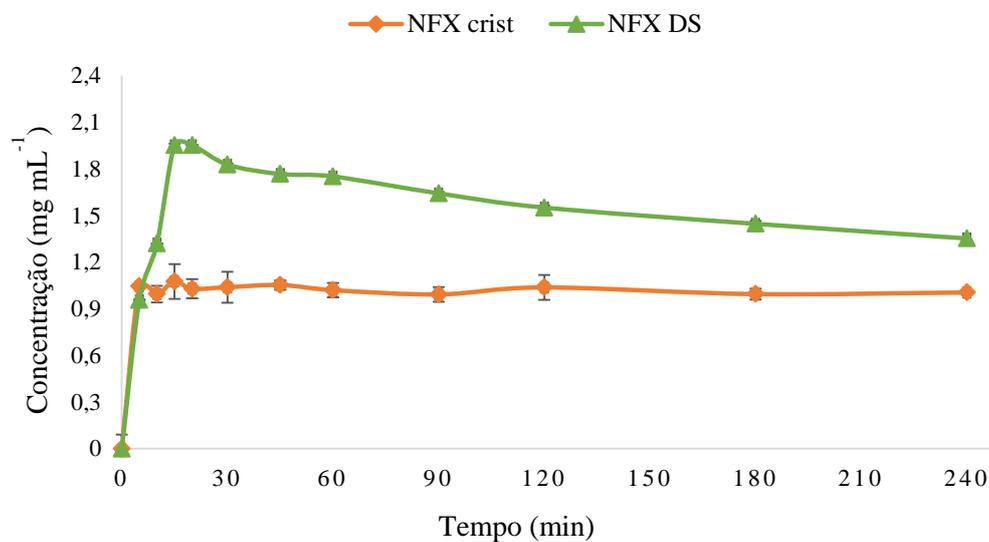
A utilização de sistemas supersaturados de liberação de fármacos (SDDS) no local de absorção é um mecanismo muito importante e utilizado para aumentar a absorção e biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade, principalmente fármacos com absorção intestinal como o NFX (BEVERNAGE et al., 2013; STILLHART; KUENTZ, 2016). A utilização de meios biorrelevantes nesses estudos se deve a sua melhor correlação *in vivo/ in vitro*, por ter a composição baseada nos fluidos biológicos e por simular o comportamento da precipitação do SDDS nos fluidos humanos no estado de jejum (FRANÇA et al., 2019; SKOLNIK; GERACI; DODD, 2018).

Os resultados obtidos no estudo de dissolução em condições de supersaturação das dispersões sólidas obtidas, comparadas com o NFX cristalino podem ser visualizados por meio da Figura 19. Verifica-se que as DS aumentaram a solubilidade em comparação com a solubilização do NFX no seu estado cristalino, comprovando a eficácia do aumento da solubilidade de sistemas amorfos em sistemas supersaturados.

A partir de análise estatística, houve diferença significativa entre as amostras ($p < 0,05$). A NFX DS apresentou os maiores níveis de supersaturação, com ASC (Área Sob a Curva) de $95836555 \mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{mL}^{-1}$, o que apresentou um aumento de 174,30% em relação ao NFX

cristalino. Assim, demonstra-se que as dispersões sólidas obtidas aumentam a solubilidade, sendo a alternativa promissora para desenvolver uma formulação farmacêutica.

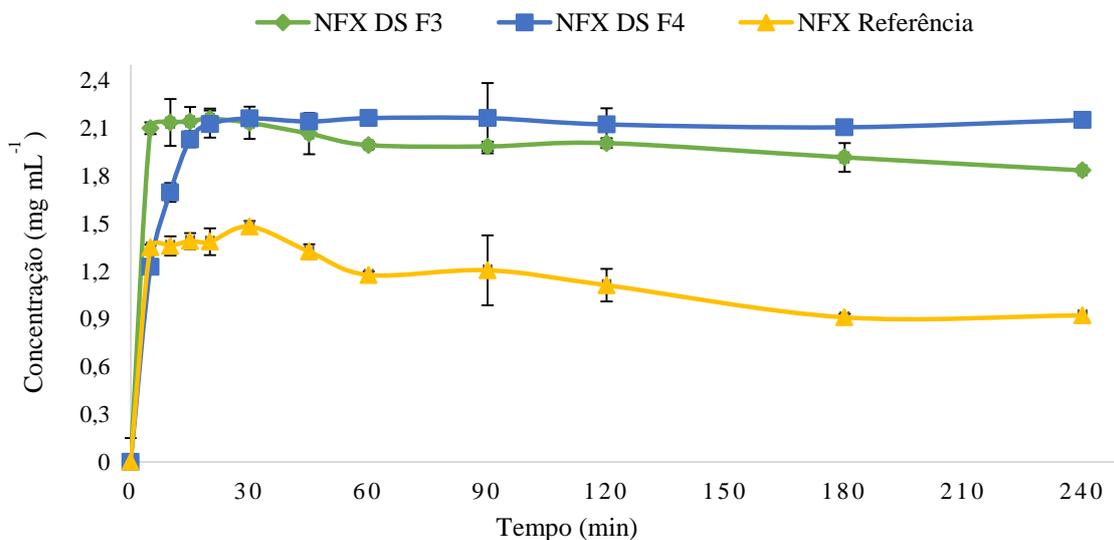
Figura 19 - Estudos de dissolução em condição de supersaturação de NFX cristalino e NFX DS em meio biorrelevante simulado o fluido intestinal em jejum (FaSSIF) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, sob agitação de aproximadamente 110 rpm. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão.



Mediante a obtenção das dispersões sólidas, se desenvolveram 5 formulações farmacêuticas (comprimidos) descritas previamente (item 5.4), das quais se escolheram duas (NFX DS F3 e NFX DS F4) para os estudos de dissolução em condição de supersaturação, que os resultados da caracterização tecnológica de comprimidos se encontraram dentro dos parâmetros estabelecidos pela farmacopeia (descrita no item 5.5).

Os resultados obtidos do estudo de dissolução em condições de supersaturação dos comprimidos obtidos (NFX DS F3 e NFX DS F4), foram comparados com o fármaco de referência (NFX Referência) e podem ser visualizados por meio da Figura 20.

Figura 20 - Estudos de dissolução em condição de supersaturação dos comprimidos obtidos NFX DS F3, NFX DS F4 e NFX Referência em meio biorrelevante simulado o fluido intestinal em jejum (FaSSIF) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, sob agitação de aproximadamente 110 rpm. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão.

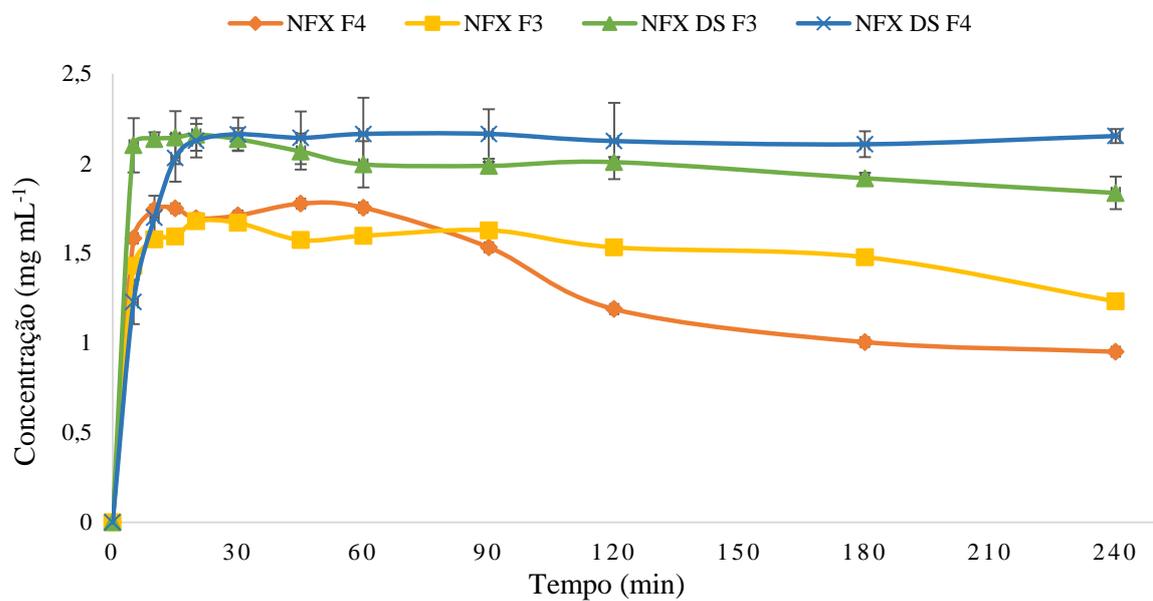


A partir de análise estatística (ANOVA e Test Tukey), determinou-se que não existe diferença significativa entre as NFX DS F3 e NFX DS F4 ($p < 0,05$), porém as duas formulações apresentam diferença significativa com o NFX Referência ($p < 0,05$).

A NFX DS F4 apresentou maiores níveis de supersaturação, com ASC de $435,85 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$ o que apresenta um aumento de 164,31% em relação ao NFX Referência assim também, a NFX DS F3 com área sob a curva (ASC) de $409,65 \mu\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1}$ apresenta um aumento de 154,44% em relação ao NFX Referência. Assim demonstra-se que a formulação farmacêutica (comprimidos) é capaz de manter esse aumento da solubilidade que apresentaram as DS. Essa manutenção da solubilidade está relacionada à função dos excipientes escolhidos na formulação, sendo promissora para futuros estudos *in vivo*.

Para realizar uma melhor comparação se desenvolveram comprimidos com a mesma formulação (concentração do fármaco e quantidade de excipientes), dessa vez contendo NFX cristalino, estas formulações foram comparadas com as obtidas a partir das DS, os resultados podem ser observados na Figura 21.

Figura 21 - Estudos de dissolução em condição de supersaturação dos comprimidos obtidos NFX DS F3, NFX DS F4 e comprimidos obtidos com NFX cristalino (NFX F3, NFX F4) em meio biorrelevante simulado o fluido intestinal em jejum (FaSSIF) a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$, sob agitação de aproximadamente 110 rpm. Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão.



A partir da análise estatística (ANOVA e Test Tukey), determinou-se que existe diferença significativa entre as formulações obtidas a partir da DS e as formulações obtidas com o NFX cristalino ($p < 0,05$), observa-se que as formulações obtidas têm um comportamento parecido com as DS e fármaco cristalino.

A medida de extensão da supersaturação pode ser representada através das medidas da área sob a curva (ASC), levando em conta a duração e o grau de supersaturação (FRANÇA et al., 2019). Em termos práticos, quanto maior ASC, maior será o grau de supersaturação.

A adição de um tensoativo (SLS) nas formulações, que permite um efeito sinérgico, melhorando, assim, a solubilidade do fármaco. Pelo que o sistema formado parece ser mais estável e, portanto, menos propenso à recristalização do fármaco. Estes agentes tensoativos são utilizados como aditivos auxiliares do processo e atuam para melhorar o desempenho biofarmacêutico dos sistemas de supersaturação. A incorporação de agentes tensoativos ou

emulsionantes em dispersões sólidas não só melhora o perfil de dissolução, mas também a estabilidade física e química do fármaco (SHARMA, 2013).

Dados de literatura mostram que sistemas capazes de promover uma supersaturação por um período de tempo de pelo menos 2 horas, como demonstraram as formulações obtidas a partir das DS torna a formulação fisiologicamente relevante e viável de ser avaliada em estudos *in vivo*, em contrapartida, sistemas que mantêm a supersaturação por períodos inferiores a 1 hora estão predispostos a sofrerem uma maior variabilidade farmacocinética e por isso, necessitam de uma avaliação mais criteriosa (FOTAKI et al., 2014).

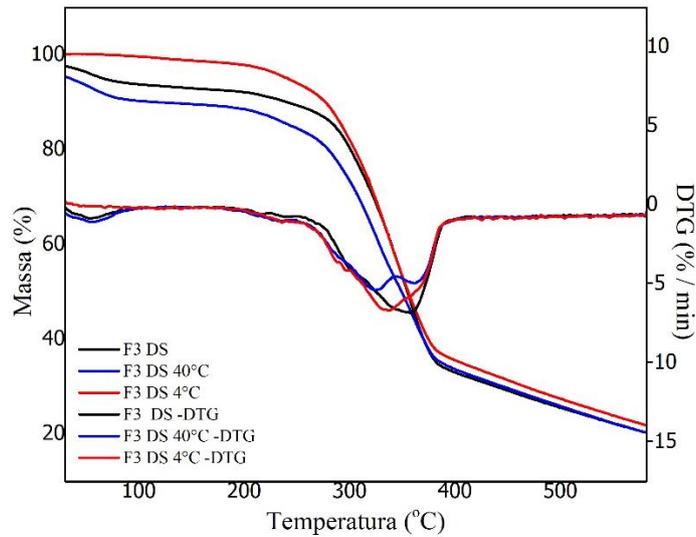
5.7 Estudos de estabilidade

Uma das principais desvantagens das dispersões sólidas é a recristalização. Como sistemas amorfos, eles são termodinamicamente instáveis e tendem a mudar para um estado mais estável sob recristalização (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007). Com a finalidade de garantir que o sistema amorfo não será afetado é de fundamental importância a realização de estudos de estabilidade acelerada a fim de garantir uma DS amorfa química e fisicamente estável (WATERMAN; MACDONALD, 2012).

A análise térmica possibilita ampla aplicação para medidas de propriedades, como: estudo de reações químicas, avaliação da estabilidade térmica, determinação da composição de materiais, entalpia, cristalinidade e transição vítrea (VASCONCELOS et al., 2016). Essas análises têm sido muito utilizadas na área farmacêutica como ferramenta útil para avaliar rapidamente uma possível interação entre os componentes ativos e os excipientes em estudos de compatibilidade na formulação.

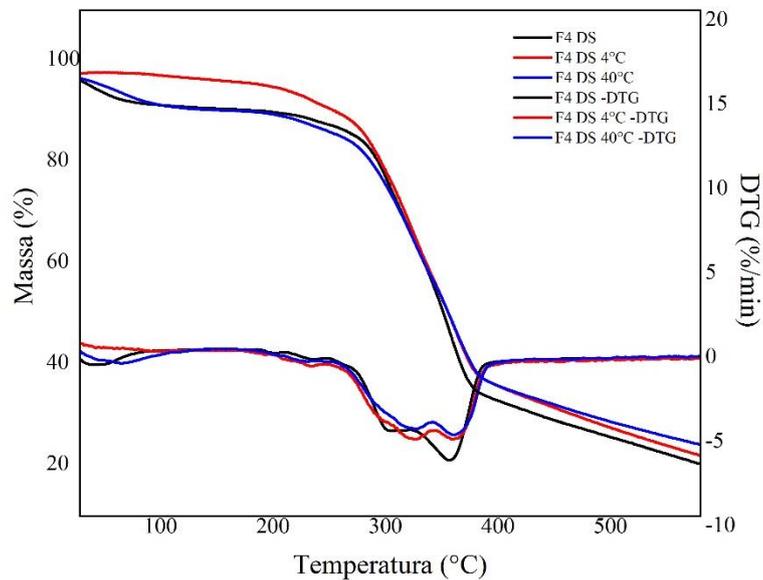
Os estudos de estabilidade do estado físico dos comprimidos NFX DS F3 e NFX DS F4 foram realizadas através das técnicas de DSC, TG e FTIR, ao longo de 90 dias em condições de estabilidade à 40°C e 4°C. Os dados encontrados ao final desse período são representados nas seguintes figuras:

Figura 22 - Análise TG e DTG da formulação NFX DS F3 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C.



As curvas TG/DTG da formulação NFX DS F3 (Figura 22) apresentam um evento de perda de massa na faixa de temperatura 280-380°C, semelhante à formulação armazenada a 4°C. Na estabilidade a 40°C, observa-se a degradação também na faixa de 270- 380°C, porem com a sobreposição de dois eventos.

Figura 23 - Análise TG e DTG da formulação NFX DS F4 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C.



As curvas TG/DTG da formulação NFX DS F4 (Figura 23) indicaram um evento de perda de massa na faixa de temperatura 270-375°C, resultado semelhante à formulação submetida as condições de 4°C (220-385°C) e a 40°C na faixa de 226- 385°C, sugerindo decomposição térmica do composto.

As curvas de DSC das formulações NFX DS F3 e NFX DS F4 (Figura 24 e 25) demonstram ausência de evento endotérmico na temperatura de 225°C, característico do

ponto de fusão do Norfloxacinó, indicando que as amostras permanecem amorfas no período de 90 dias nas temperaturas de 40°C e 4°C.

Figura 24 - Curvas de DSC da formulação NFX DS F3 em condições de estabilidade à 40°C e 4°C.

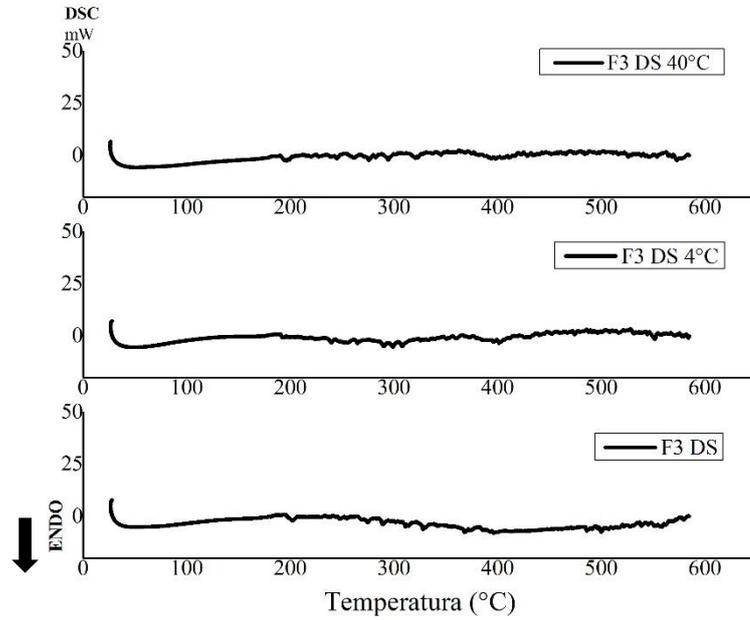
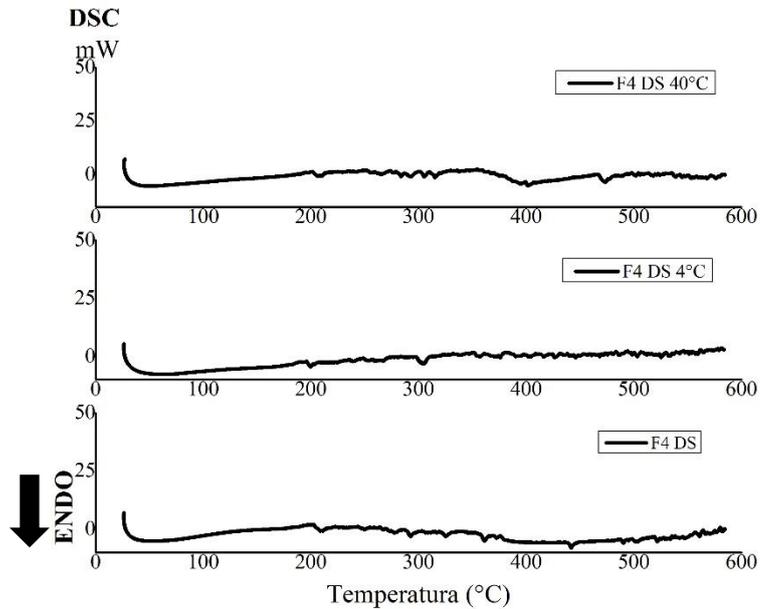


Figura 25 - Curvas de DSC da formulação NFX DS F4 em condições de estabilidade à 40°C e a 4°C.



Os espectros de IR obtidos para as formulações das DS de NFX (Figura 26 e 27), apresentaram picos bem definidos e com intensidade significativa em 3334 cm⁻¹ (estiramento vibracional de NH do grupamento imina- piperazinil), em 1630 cm⁻¹ (vibração de estiramento COOH) e em 1580 cm⁻¹ (estiramento do grupo ceto-piridina, característico das quinolonas). As ligações com o composto halogenado flúor foram identificadas a traves de picos característicos em 1042 cm⁻¹ (estiramento vibracional C-F), resultados semelhantes foram achados por (MENDES et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2009). Não foram observadas alterações nos espectros IR das formulações (Figura 26 e 27), e também são compatíveis com a ficha catalográfica SDBS N° 52829 do NFX disponível contida no *Spectral Database for organic Compounds* (SBDS). Esses resultados demonstram que as formulações dos comprimidos (NFX DS F3 e NFX DS F4) permanecem estáveis nessas condições e também corroboram com dados da literatura, os quais demonstram que a presença de polímeros hidrofílicos inibem a recristalização de fármacos amorfos (LAFOUNTAINÉ et al., 2016; RIEKES et al., 2014). A inibição da recristalização se dá a traves das interações que ocorrem entre fármaco e polímero, ocasionadas pela dispersão do fármaco na matriz polimérica durante o processo de obtenção das dispersões solidas, principalmente por ligações de hidrogênio (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2012).

Em geral, não havendo nenhum novo evento térmico, não se pode atribuir nenhuma interação. Interações químicas são indicadas pelo aparecimento de novos picos ou quando houver grande alargamento ou alongamento de um pico endo ou exotérmico (WELLS, 2005).

Figura 26 - Espectros de Infravermelho obtidos para a formulação NFX DS F3 em condições de estabilidade à 40 °C e 4°C.

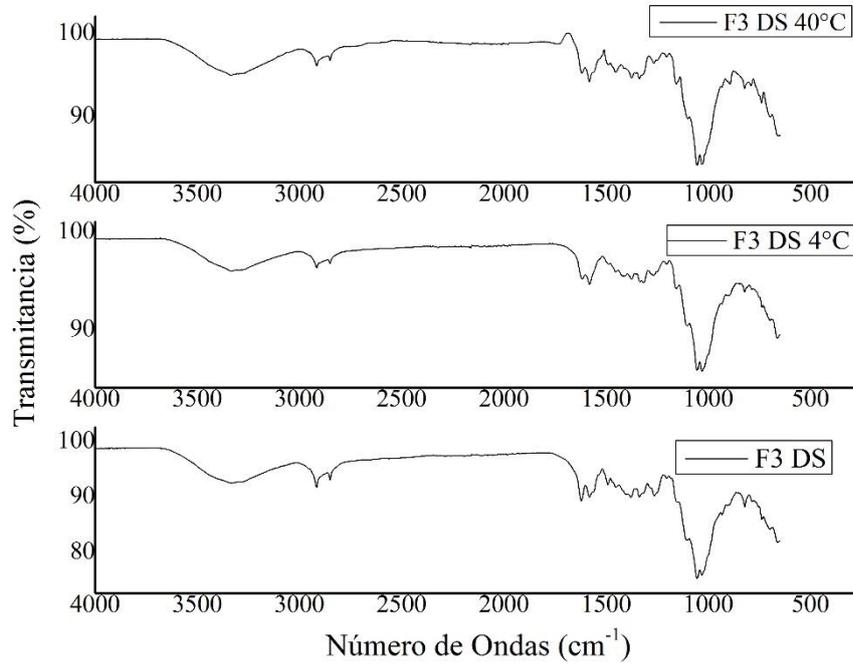
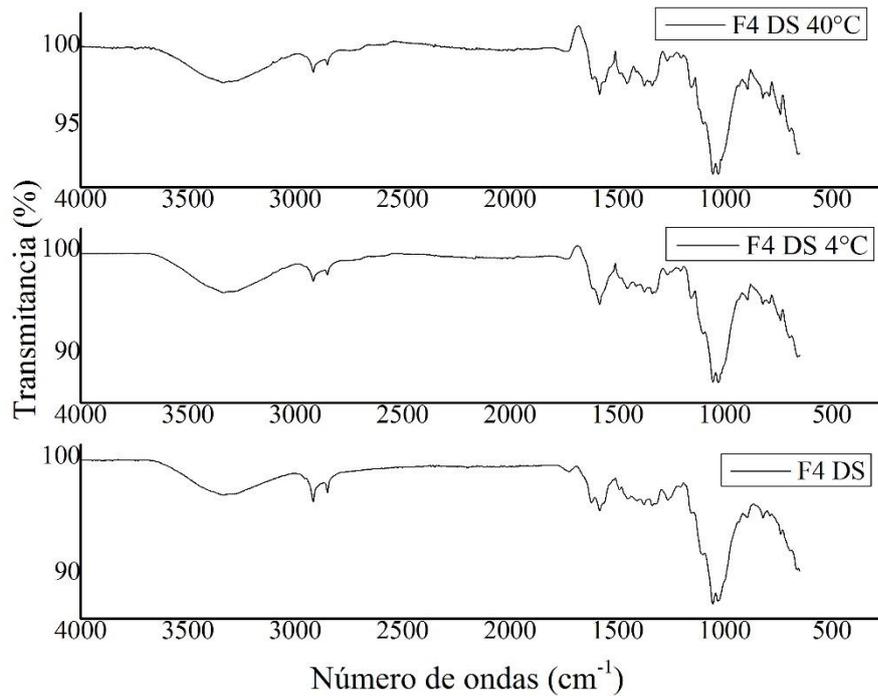
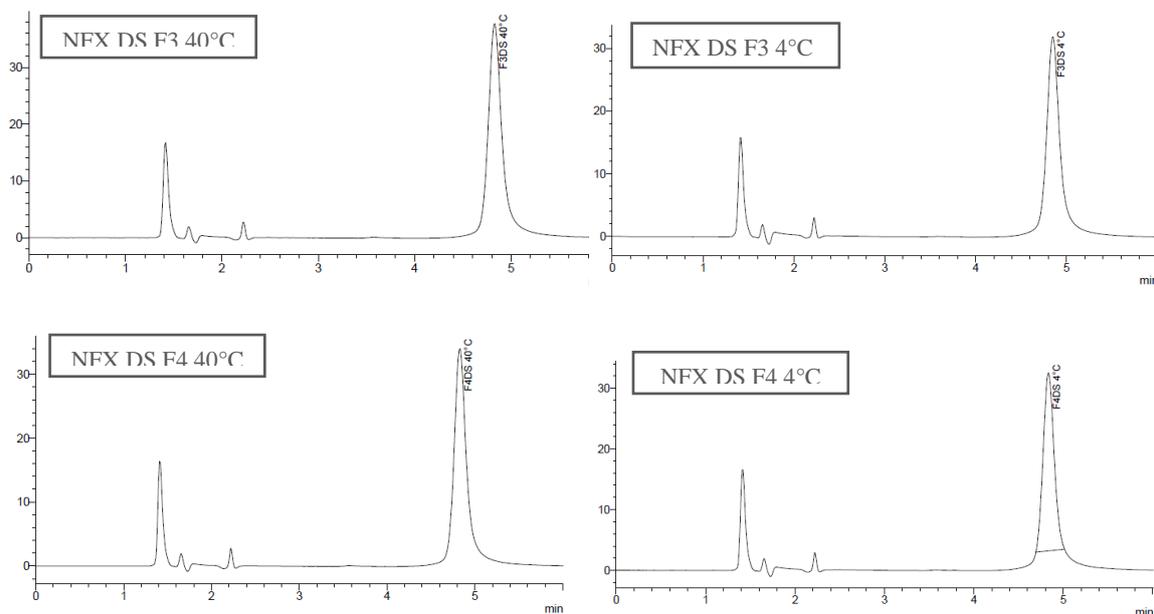


Figura 27 - Espectros de Infravermelho obtidos para a formulação NFX DS F4 em condições de estabilidade à 40 °C e 4°C.



A quantificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foi realizada para determinar o teor das formulações de comprimidos obtidos (NFX DS F3 e NFX DS F4) submetidos a condições de estabilidade à 40 °C e 4°C (Figura 28 e 29). Os comprimidos da formulação NFX DS F3 inicial apresentaram 86,97% de concentração e os comprimidos da mesma formulação em condições de estabilidade 40°C e 4°C, um teor de 79,98% e 75,89% apresentando uma diminuição de 8% e 13,7% da concentração inicial da formulação. Resultados similares observaram-se na formulação NFX DS F4, inicialmente apresentaram 86,80%, depois de ser submetido às condições de 40°C a concentração diminuiu em 11% e a 4°C diminuiu em 13%.

Figura 28 - Cromatogramas obtidos para a formulação NFX DS F3 e NFX F4DS em condições de estabilidade à 40 °C e 4°C.



A partir dos resultados de estabilidade obtidos no estudo e embora mais estudos sejam necessários, pode se prever que a embalagem do produto final é uma etapa crítica, uma vez que os comprimidos obtidos são susceptíveis a desestabilização por umidade.

Estudos anteriores mostraram a exposição prolongada do medicamento sob luz solar direta ou luz fluorescente pode alterar a cor dos comprimidos e gerar produtos de degradação como etilenodiamina, pelo que se recomenda um processo de revestimento ou bolha protetora da luz para as formulações (OLIVEIRA et al., 2013). Assim, os comprimidos devem ser acondicionados em embalagens impermeáveis, cuja composição possa eliminar o contato com a umidade e garantir uma maior estabilidade mantendo o produto amorfo (LAFOUNTAINE et al., 2016; WATERMAN; MACDONALD, 2012).

6. CONCLUSÕES

As DS obtidas (NFX: HMPC E6, na proporção 1:1) por meio da técnica de *spray drying* apresentaram características específicas segundo a análise térmica de DSC e TG.

As misturas binárias fármaco: excipiente (1:1) não apresentaram interações físicas com os excipientes segundo a análise térmica de DSC, as curvas apresentaram picos específicos da fusão do fármaco e dos excipientes.

A obtenção dos comprimidos a partir das DS foi pela técnica de granulação via seca pelo método *slugging*, já que demonstrou ser a melhor técnica pelas características físicas das DS.

Na caracterização tecnológica das 5 formulações de comprimidos, a NFX DS F1 e NFX DS F2 não estavam dentro da especificação de desintegração segundo a farmacopeia, sendo que desintegraram em 60 e 48 minutos respectivamente, e a NFX DS F5 segundo o IC e IH apresentou fluidez muito pobre, pelo que se utilizaram para os seguintes testes as duas formulações NFX DS F3 e NFX DS F4,

Na dissolução em condições de supersaturação, NFX DS apresentou um aumento de 174,30% em relação ao NFX cristalino, além de manter a supersaturação por mais de 90 minutos, a DS demonstra que se encontra dentro dos Sistemas supersaturados de liberação de fármacos (*System Delivery Drug Supersaturation- SDDS*), o que torna ele promissor na absorção intestinal do NFX.

As formulações de NFX DS F3 e NFX DS F4 não demonstraram diferença significativa e foram comparadas com o NFX referência, onde a NFX DS F3 demonstrou um aumento de 154,44% em relação ao NFX referência e a NFX DS F4 apresentou um aumento de 164,31% em relação ao NFX referência, esse aumento na taxa de dissolução do NFX, através dos comprimidos obtidos, pode refletir em maior biodisponibilidade, uma vez que o fármaco torna-se mais disponível para ser absorvido.

As formulações de NFX DS F3 e NFX DS F4 mantiveram-se estáveis quando expostas por 90 dias a temperatura de 40 °C e 4°C, demonstrando a necessidade de embalagens impermeáveis para a proteção e manutenção do produto amorfo.

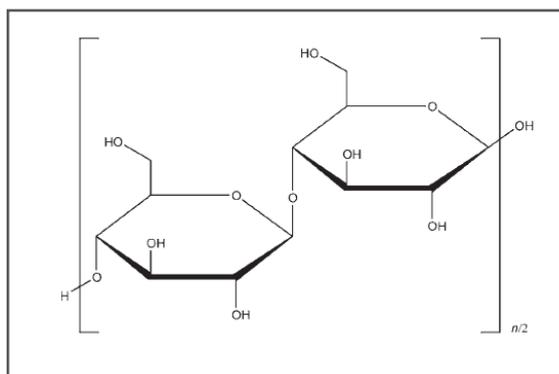
ANEXOS

Excipientes utilizados na formulação

A. Celulose microcristalina

A celulose é o polímero natural mais abundante do mundo, com uma produção anual de biomassa de 50 bilhões de toneladas. A celulose microcristalina (MCC) é uma celulose purificada, parcialmente despolimerizada (Figura 29) (THOORENS et al., 2014; TRACHE et al., 2016). Em escala industrial é obtida por hidrólise de algodão, celulose de madeira e ácidos minerais diluídos. A MCC caracteriza-se por um alto grau de cristalinidade (entre 55% e 80% de sua composição, possui viscosidade estável em uma ampla faixa de temperatura (HOLTZAPPLE, 2003; SUN et al., 2014).

Figura 29 - Fórmula estrutural Celulose Microcristalina.



Fonte: ROWE; SHESKEY; COOK, 2009.

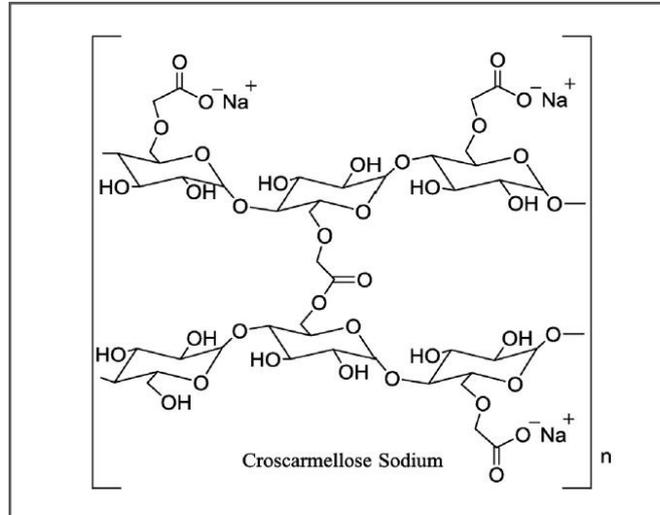
Sua utilização na área farmacêutica compreende-se principalmente como aglutinante, agente de suspensão e enchimento de comprimidos e cápsulas (concentração de 20 a 90% (ROWE; SHESKEY; COOK, 2009). Possui como característica importante inatividade química, hidrosopicidade e ausência de toxicidade (EICHHORN, 2011; TRACHE et al., 2016).

B. Croscarmelose de Sódio

Croscarmelose de sódio (CCS) é um polímero reticulado de carboximetilcelulose (Figura 30), possui forma de pó branco ou branco acinzentado, praticamente insolúvel em etanol, higroscópico e insolúvel em água, contudo, aumenta de quatro a oito vezes o seu volume original devido sua capacidade de intumescimento (QUODBACH et al., 2014; ROWE; SHESKEY; COOK, 2009; ZARMPPI et al., 2017). Possui função de agente

desintegrante comumente usado na concentração de 2% em comprimidos feitos por compressão direta e 3% por granulação via úmida (EYJOLFSSON, 2015; ROWE; SHESKEY; COOK, 2009).

Figura 30 - Fórmula estrutural Croscarmellose de Sódio.

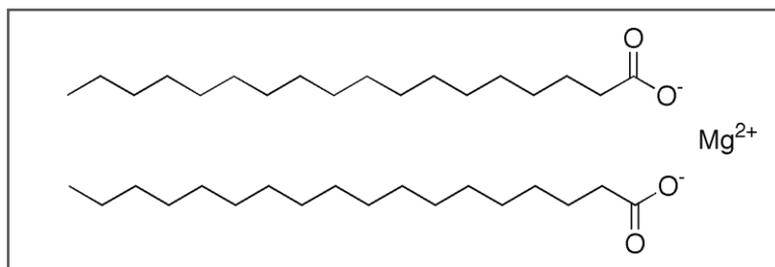


Fonte: ROWE; SHESKEY; COOK, 2009.

C. Estearato de magnésio

Estearato de magnésio (Figura 31) é um sal obtido por uma reação entre sais de ácidos graxos e sais inorgânicos, possui característica de um pó fino, branco com densidade aparente baixa (ROWE; SHESKEY; COOK, 2009; WANG; WEN; DESAI, 2010) (ROWE; P.J; S.C, 2009; WANG; WEN; DESAI, 2010). Comumente utilizado na indústria farmacêutica como lubrificante na fabricação de cápsulas e comprimidos em concentrações entre 0,25% e 5,0% p/p (HOBBS et al., 2017; JÓJÁRT et al., 2012).

Figura 31 - Fórmula estrutural Estearato de Magnésio.

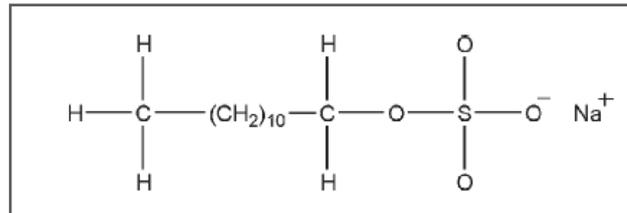


Fonte: ROWE; SHESKEY; COOK, 2009.

D. Lauril Sulfato de Sódio

O lauril sulfato de sódio (Figura 32) é um surfactante aniônico utilizado na área farmacêutica como agente surfactante aniônico, detergente, agente molhante e lubrificante para comprimidos e cápsulas, bem como, empregado em estudos de dissolução *in vitro* (ALJABERI et al., 2013; PAUL; SUN, 2018; ROWE; SHESKEY; COOK, 2009).

Figura 32 - Fórmula estrutural Lauril Sulfato de Sódio.



Fonte: ROWE; SHESKEY; COOK, 2009.

REFERÊNCIAS

- ABUO-RAHMA, G. E. D. A. A.; SARHAN, H. A.; GAD, G. F. M. Design, synthesis, antibacterial activity and physicochemical parameters of novel N-4-piperazinyl derivatives of norfloxacin. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 11, p. 3879–3886, 2009.
- AL-RASHOOD, K. A. et al. Bioequivalence Evaluation of Norfloxacin 400 mg Tablets (Uroxin ® and Noroxin ®) in Healthy Human Volunteers. **Biopharmaceutics & Drug disposition**, v. 179, n. September, p. 175–179, 2000.
- ALJABERI, A. et al. functionality of sodium lauryl sulfate in tablet formulation of poorly water soluble drug: wetting and lubrication. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 18, n. July 2012, p. 490–503, 2013.
- ALLEN JR, L. V.; ANSEL, H. C. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 10th. ed. United States of America, 2014.
- ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- ALVES, L. D. S. et al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Basica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17–25, 2012.
- AMARAL R., M. H. **Modulação da cedência de fármacos**. Universidade do Porto, 2003.
- AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413–420, 1995.
- ANDERSSON, M. I. Development of the quinolones. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 90001, p. 1–11, 2003.
- AULTON, M. E.; KEVIN M.G, T. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4a ed. ed. Elsevier. Rio de Janeiro: 2016.
- BAGHEL, S.; CATHCART, H.; O'REILLY, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2527–2544, 2016.

BENET, L. Z. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 4, p. 34–42, 2013.

BEVERNAGE, J. et al. Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: Strategies and issues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 25–35, 2013.

BIGGI, A. **Planejamento e obtenção de dispersões sólidas contendo Norfloxacin: estudos de dissolução em condições sink e de supersaturação**. Dissertação do mestrado. PPGCF. Universidade Estadual do Centro- Oeste, 2018.

BIKIARIS, D. et al. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta**, v. 439, n. 1–2, p. 58–67, 2005.

BOTHIRAJA, C. et al. Improved pharmaceutical properties of surface modified bioactive plumbagin crystals. **International Journal of Surface Science and Engineering**, v. 7, n. 2, p. 181–195, 2013.

BRAS, F. **Farmacopeia Brasileira**. V Edição ed. Brasília: . v. 2, 2010

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 20, de 5 de maio de 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Brasilia, Diario Oficial da União 09 maio 2011**, 2011.

BREDA, S. A. et al. Solubility behavior and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 371, n. 1–2, p. 106–113, 2009.

BROUWERS, O.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Supersaturating Drug Delivery Systems: The Answer to Solubility-Limited Oral Bioavailability? **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 101, n. 7, p. 2271–2280, 2012.

CALIFF, R. M. Oral Fluoroquinolones. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 11, p. 1451–1453, 2019.

CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chemical Engineering**, v. 72, n. n.2, p. 163–168, 1965.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and characterization of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray drying technique. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 3, p. 405–412, 2005.

CHENG, G. et al. Antibacterial action of quinolones: From target to network. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, p. 555–562, 2013.

CHIERENTIN, L. **Análise químico-farmacêutica de norfloxacino comprimidos e estudos de complexação com β -Ciclodextrina e polimorfismo**. Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita filho”, 2013.

CORÁ, L. **A biosusceptometria AC aplicada à tecnologia farmacêutica**. Universidade Estadual Paulista, 2008.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n. 1, p. 13–20, 2000.

DALHOFF, A. Resistance surveillance studies: A multifaceted problem-the fluoroquinolone example. **Infection**, v. 40, n. 3, p. 239–262, 2012.

DESAI, J.; ALEXANDER, K.; RIGA, A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 308, n. 1–2, p. 115–123, 2006.

DHANESHWAR, S. et al. Diglyceride prodrug strategy for enhancing the bioavailability of norfloxacin. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 164, n. 4, p. 307–313, 2011.

DIAS NETO, J. A. et al. Prevalence and bacterial susceptibility of hospital acquired urinary tract infection. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 18, n. SUPPL. 5, p. 36–38, 2003.

DRESSMAN, J. B. et al. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 11–22, 1998.

EICHHORN, S. J. Cellulose nanowhiskers: Promising materials for advanced applications. **Soft Matter**, v. 7, n. 2, p. 303–315, 2011.

EYJOLFSSON, R. Chapter One - Introduction. In: EYJOLFSSON, R. (Ed.). . **Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets**. Boston: Academic Press, 2015. p. 1–28.

FORD, J. L. Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical Perspective. In: American Association of Pharmaceutical Scientists. **Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release**. Ed. Springer New York, 2014. p. 17–63.

FOTAKI, N. et al. Dissolution of Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice. In: Release, © Society Controlled (Ed.). **Advances in Delivery Science and Technology**. UK. p. 613–636. 2014.

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 1–13, 2014.

FRANÇA, M. T. et al. The role of sodium alginate on the supersaturation state of the poorly soluble drug chlorthalidone. **Carbohydrate Polymers**, v. 209, n. December 2018, p. 207–214, 2019.

GADEBUSCH, H. H.; SHUNGU, D. L. Norfloxacin, the first of a new class of fluoroquinolone antimicrobials, revisited. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 1, p. 3–28, 1991.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2^a ed. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.

GONZÁLEZ-CHAMORRO, F. et al. Urinary tract infections and their prevention. **Actas Urológicas Espanolas**, v. 36, n. 1, p. 48–53, 2012.

GRABE, M. et al. **Guidelines on Urological Infections European Association of Urology**. p. 33-40, 2015.

GUGULOTH, M.; BOMMA, R.; VEERABRAHMA, K. Development of sustained release floating drug delivery system for norfloxacin: In vitro and in vivo evaluation. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 65, n. 3, p. 198–206, 2011.

GUO, Y.; SHALAEV, E.; SMITH, S. Physical stability of pharmaceutical formulations: Solid-state characterization of amorphous dispersions. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, v. 49, p. 137–144, 2013.

GUYOT, J. C. et al. Commentaires relatifs aux methods générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. Rapport d'une commission. **Pharma Pratiques**, v. 5, n. n.6, p. 482–494, 1995.

HAUSNER, H. . Friction conditions in a mass of metal powder. **International Journal of Powder Metallurgy**, v. 3, p. 7–13, 1967.

HOBBS, C. A. et al. Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in

vitro and in vivo genotoxic potential. **Toxicology Reports**, v. 4, n. July, p. 554–559, 2017.

HOLTZAPPLE, M. T. CELLULOSE. **Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition**. Ed. Elsevier, 2003. p. 998–1007.

HUANG, J.; WIGENT, R. J.; SCHWARTZ, J. B. Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: Effect of matrix composition. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 32, n. 10, p. 1185–1197, 2006.

HUANG, Y.; DAI, W.-G. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p. 18–25, 2014.

IQBAL, Z.; BABAR, A.; ASHRAF, M. Controlled-release naproxen using micronized ethyl cellulose by wet-granulation and solid-dispersion method. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28, n. 2, p. 129–134, 2002.

JANSSENS, S. et al. Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone-vinylacetate 64 blends. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 3, p. 1114–1120, 2008.

JÓJÁRT, I. et al. Study of the behaviour of magnesium stearate with different specific surface areas on the surface of particles during mixing. **Journal of Adhesion Science and Technology**, v. 26, n. 24, p. 2737–2744, 2012.

KAMBLE, R. N.; MEHTA, P. P.; KUMAR, A. Efavirenz Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery System: In Vitro and In Vivo Evaluation. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 5, p. 1240–1247, 2016.

KAMBLE, R.; SHARMA, S.; MEHTA, P. Norfloxacin mixed solvency based solid dispersions: An in-vitro and in-vivo investigation. **Journal of Taibah University for Science**, v. 11, n. 3, p. 512–522, 2017.

KRIEGER, J. N. Urinary tract infections: What's new? **Journal of Urology**, v. 168, n. 6, p. 2351–2358, 2002.

KU, M. S. Use of the biopharmaceutical classification system in early drug development. **AAPS Journal**, v. 10, n. 1, p. 208–212, 2008.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na industria farmaceutica**. p. 1517, 2001.

LAFOUNTAINE, J. S. et al. Thermal Processing of PVP- and HPMC-Based Amorphous Solid Dispersions. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 1, p. 120–132, 2016.

LAITINEN, R. et al. Amino acids as Co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: Physical properties and stability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 11, n. 7, p. 2381–2389, 2014.

LAVRA, M. Z. M. **Incremento da solubilidade e da cinética de dissolução do fármaco Efavirenz através da obtenção de misturas binárias amorfas com matrizes poliméricas**. Ecole des Mines d'Albi- Carmaux, França, 2016.

LIU, H.; TAYLOR, L. S.; EDGAR, K. J. **The role of polymers in oral bioavailability enhancement; A review** PolymerElsevier Ltd, , 2015.

LIU, X. et al. Characterization of amorphous solid dispersions. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 48, n. 1, p. 19–41, 2018.

LOFTSSON, T.; HREINSDÓTTIR, D.; MÁSSON, M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 302, n. 1–2, p. 18–28, 2005.

MARASINI, N. et al. Fabrication and evaluation of pH-modulated solid dispersion for telmisartan by spray-drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, n. 1–2, p. 424–432, 2013.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. Universidade de São Paulo, 2003.

MARSAC, P. J.; LI, T.; TAYLOR, L. S. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 1, p. 139–151, 2009.

MEERE, M.; PONTRELLI, G.; MCGINTY, S. Modelling phase separation in amorphous solid dispersions. **Acta Biomaterialia**, v. 94, p. 410–424, 2019.

MEIRELLES, L. M. **Incremento de solubilidade do fármaco rifampicina por complexo de inclusão e dispersão sólida**. Universidade Federal do Piauí (UFPI), 2012.

MENDES, C. et al. Investigation of β -cyclodextrin-norfloxacin inclusion complexes. Part 2. Inclusion mode and stability studies. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 13, n. 1,

p. 131–140, 2015.

MENDES, C. **Estratégias Para a Melhoria Das Propriedades Biofarmacêuticas De Fármacos Classe Iv**. Universidade Federal de Santa Catarina., 2016.

MENG, F.; GALA, U.; CHAUHAN, H. Classification of solid dispersions : correlation to (I) stability and solubility (II) preparation and characterization techniques solubility (II) preparation and characterization techniques. v. 9045, n. i, 2015.

MILLER, O.; HEMPHILL, R. R. Urinary tract infection and pyelonephritis. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 19, n. 3, p. 655–674, 2001.

NEU, H. C. Urinary tract infections. Summary. **The American Journal of Medicine**, v. 92, n. 22, p. 2137–2138, 1979.

NORRBY, S. R. Useful agents in the management of urinary tract infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 4, n. 2, p. 129–134, 1994.

O'BRIEN, V. P. et al. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 1, 2016.

O'NEIL, M. **The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals**. New Jersey ed. 2006.

OLIVEIRA, P. R. et al. Liquid chromatographic determination of norfloxacin in extended-release tablets. **Journal of Chromatographic Science**, v. 47, n. 9, p. 739–744, 2009.

OLIVEIRA, P. R. et al. Formulation development and stability studies of norfloxacin extended-release matrix tablets. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.

P.SOUZA, C. **Desenvolvimento de formulação de associação em dose fixa a partir de Dispersões Sólidas de Hidroclorotiazida e Anlodipino**. Tese de doutorado. Faculdade de Farmacia. Universidade Federal de Pernambuco. 2017.

PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. Third Edit ed. Ellicott City, Maryland, USA: DPharma Group Inc., 2010.

PATEL, R. P. et al. Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of furosemide with polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone K30. **Dissolution Technologies**, v. 15, n. 3, p. 17–25, 2008.

PAUDEL, A. et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v.

453, n. 1, p. 253–284, 2013.

PAUL, S.; SUN, C. C. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 117, n. December 2017, p. 118–127, 2018.

PINA, E. et al. Infecções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. **Revista portuguesa de Saúde pública**, v. 10, p. 21–39, 2010.

PITOUT, J. D. D. Extraintestinal pathogenic Escherichia coli: A combination of virulence with antibiotic resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 3, n. JAN, p. 1–7, 2012.

PUBCHEM. **Norfloxacin**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4539#section=Other-Identifiers>. Acesso em: 7 jul. 2019.

QIU, Y. et al. **Developing Solid Oral Dosage Forms -Pharmaceutical Theory & Practice**. Second Edition. London, UK: Elsevier Inc., 2017.

QUODBACH, J. et al. Tablet disintegration studied by High-Resolution Real-time magnetic resonance imaging. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 1, p. 249–255, 2014.

RÉ, M. I. Formulating drug delivery systems by spray drying. **Drying Technology**, v. 24, n. 4, p. 433–446, 2006.

RIEKES, M. K. et al. HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties via ball-milled solid dispersions. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 474–482, 2014.

ROWE, R. C. R.; SHESKEY, P. J. S.; COOK, W. **Handbook Pharmaceutical Excipients**, Sixth Edition. p. 1064, 2009.

SAHARAN, V. A. et al. Dissolution enhancement of drugs. Part I: Technologies and effect of carriers. **International Journal of Health Research**, v. 2, n. 2, p. 107–124, 2009.

SAVJANI, K. T.; GAJJAR, A. K.; SAVJANI, J. K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceutics**, v. 2012, n. 100 mL, p. 1–10, 2012.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 43, p. 2091, 1961.

SHAMMA, R. N.; BASHA, M. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of

Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. **Powder Technology**, v. 237, p. 406–414, 2013.

SHARGEL, L.; KANFER, I. **Generic Drug Product Development Solid Oral Dosage Forms**. New York, ed. M. Dek 2005.

SHARMA, R. Review on solid dispersion. **Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS)**, v. 2, n. 9, p. 1078–1095, 2013.

SKOLNIK, S. M.; GERACI, G. M.; DODD, S. Automated Supersaturation Stability Assay to Differentiate Poorly Soluble Compounds in Drug Discovery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 107, n. 1, p. 84–93, 2018.

SOARES, L. A. L. **Obtenção de comprimidos contendo alto teor de produto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* (Mart. Ex. Reissek) - Celastraceae. Desenvolvimento tecnológico de produtos intermediários e final**. UFRGS, 2002.

SRIDHAR, I. et al. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of poorly Water Soluble Drug. **Journal of Scientific and Innovative Research JSIR**, v. 2, n. 23, p. 685–694, 2013.

SRINIVASAN, S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. **BioImpacts**, v. 5, n. 1, p. 55–63, 2015.

STILLHART, C.; KUENTZ, M. Trends in the Assessment of Drug Supersaturation and Precipitation In Vitro Using Lipid-Based Delivery Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–9, 2016.

STULZER, H. K. et al. Desenvolvimento, Avaliação e Caracterização Físico Química de Micropartículas Constituídas de Aciclovir/Quitosana Desenvolvidas pela Técnica de Spray-drying. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 6, p. 866–871, 2007.

SUN, X. et al. Melt-processed poly(vinyl alcohol) composites filled with microcrystalline cellulose from waste cotton fabrics. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, n. 1, p. 642–649, jan. 2014.

TEJA, S. B. et al. Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, v. 4, n. 3, p. 70–94, 2014.

THOORENS, G. et al. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473, n. 1–2, p.

64–72, 2014.

TRACHE, D. et al. Microcrystalline cellulose: Isolation, characterization and bio-composites application—A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 789–804, 2016.

TRAN, T. H. et al. Preparation and evaluation of raloxifene-loaded solid dispersion nanoparticle by spray-drying technique without an organic solvent. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 443, n. 1–2, p. 50–57, 2013.

UÇKAY, I. et al. High proportion of healthcare-associated urinary tract infection in the absence of prior exposure to urinary catheter: A cross-sectional study. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 2, n. 1, p. 1–10, 2013.

VAN BAMBEKE, F. et al. Quinolones in 2005: An update. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 11, n. 4, p. 256–280, 2005.

VAN DEN MOOTER, G. et al. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 316, p. 1–6, 2006.

VASANTHAVADA, M. et al. Phase behavior of amorphous molecular dispersions I: Determination of the degree and mechanism of solid solubility. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 9, p. 1598–1606, 2004.

VASCONCELOS, T. et al. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 100, p. 85–101, 2016.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23–24, p. 1068–1075, 2007.

VO, C. L. N.; PARK, C.; LEE, B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3 PART B, p. 799–813, 2013.

WAGENLEHNER, F. M. E.; WEIDNER, W.; NABER, K. G. Chlamydial infections in urology. **World Journal of Urology**, v. 24, n. 1, p. 4–12, 2006.

WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. **European Journal of**

Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 75, n. 1, p. 1–15, 2010.

WANG, L. et al. Formation and stability of nanoemulsions with mixed ionic-nonionic surfactants. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 11, n. 42, p. 9772–9778, 2009.

WATERMAN, K.; MACDONALD, B. Package Selection for Moisture Protection for Solid, Oral Drug Products. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 101, n. 7, p. 2271–2280, 2012.

YU, Y. et al. Equilibrium study and diversified models of drug Norfloxacin in eight pure organic and binary solvents at $T = (278.15–328.15)$ K. **Fluid Phase Equilibria**, v. 435, p. 45–59, 2017.

ZARMPPI, P. et al. Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 111, p. 1–15, 2017.

ZECEVIC, D. E. et al. Site specific solubility improvement using solid dispersions of HPMC-AS/HPC SSL - Mixtures. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 87, n. 2, p. 264–270, 2014.

ZOU, L. et al. Impact of Pharmaceutical Excipients on Oral Drug Absorption: A Focus on Intestinal Drug Transporters. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 105, n. 2, p. 323–325, 2019.