
Desenvolvimento de comprimidos contendo dispersões sólidas amorfas de norfloxacino como sistema supersaturado de liberação

Development of norfloxacin tablets containing amorphous solid dispersions as a supersaturating drug delivery system

Sarah Jauregui ZelaORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3221-6976>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: sarajazel@gmail.com

Fábio Seigi MurakamiORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6238-3604>

Universidade Federal do Paraná, Brasil

E-mail: fsmurakami@gmail.com

Paulo Renato de OliveiraORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0466-1327>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: proliveira@unicentro.br

Larissa Sakis BernardiORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0864-2262>

Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil

E-mail: larissa.sb@gmail.com

RESUMO

O norfloxacino (NFX) é um dos fármacos mais utilizados em infecções do trato urinário, no entanto apresenta baixa solubilidade e taxa de dissolução. O objetivo desta pesquisa foi desenvolver comprimido contendo dispersões sólidas de norfloxacino, visando o aumento da solubilidade. As dispersões sólidas foram obtidas pela técnica de secagem por atomização (*spray drying*) utilizando a proporção fármaco: polímero (NFX: HPMC E6) de 1:1. Após, os comprimidos obtidos foram obtidos por granulação via seca em compressora. Para avaliar a obtenção dos sistemas supersaturados, realizou-se a caracterização tecnológica e estudo de dissolução em meio biorrelevante fluído intestinal no estado em jejum (FaSSIF). As formulações desenvolvidas NFX DS F3 e NFX DS F4 demonstraram aumento na dissolução de 154,44% e 164,31% respectivamente em relação ao NFX referência. Esse aumento na taxa de dissolução do NFX, pode refletir em maior biodisponibilidade, uma vez que o fármaco torna-se mais disponível para ser absorvido.

Palavras-chave: Dissolução; Caracterização; Polímero; Compressão;

ABSTRACT

Norfloxacin (NFX) is one of the most commonly used medication in urinary tract infections and present low solubility and dissolution rate. The objective of this research was to develop a 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 followed by compression. The technological characterization was carried out and the dissolution studies were performed under supersaturation conditions using biologically relevant medium (FaSSIF). The developed formulations NFX DS F3 and NFX DS F4 demonstrated an increase of 154.44% and 164.31% in the dissolution over the reference NFX. This increase in dissolution rate may reflect in greater bioavailability, since the medication becomes more available for absorption.

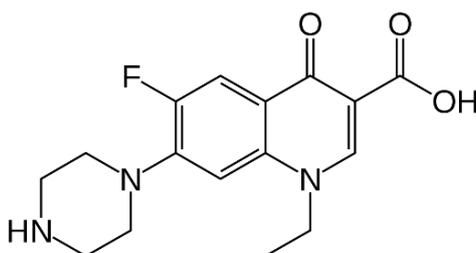
Keywords: Dissolution; Characterization; Polymer; Compression;

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. As ITUs estão entre as mais antigas e frequentes infecções encontradas na comunidade e na prática hospitalar (Miller; Hemphill, 2001) e afetam, 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).

Um dos medicamentos de escolha para o tratamento das ITUs é o norfloxacin (NFX, figura 1). O NFX está classificado, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), como classe IV apresentando baixa solubilidade e baixa permeabilidade (Mendes, 2016). O NFX apresenta baixa biodisponibilidade, onde apenas 30- 40% é absorvido após administração oral de 400 mg, gerando um nível de concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) em humanos de aproximadamente $1,5 \mu\text{g.h mL}^{-1}$ (Al-Rashood et al., 2000).

Figura 1 - Estrutura química do Norfloxacin (NFX).



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)

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.

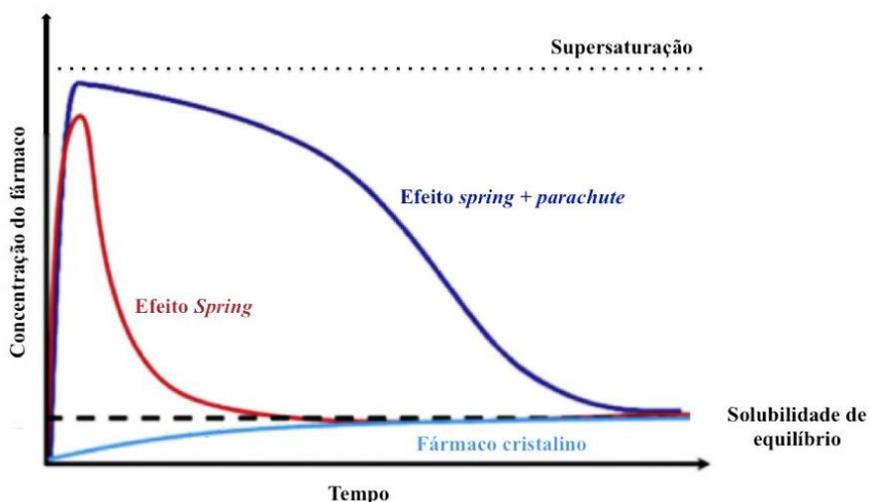
O processo de secagem por atomização (*spray drying*) é capaz de transformar soluções ou suspensões em partículas sólidas. Os fármacos contidos no sistema de DS obtidas por *spray drying* encontram-se no estado amorfo, o que representa fator fundamental no aumento da solubilidade e taxa de dissolução (Ré, 2006).

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 2 (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 2 - Gráfico representativo do efeito "spring" e "parachute" em fármacos na forma cristalina e amorfa.



Fonte: Adaptado de Bevernage et al., 2013.

Os excipientes poliméricos são capazes de melhorar a estabilidade física das DS amorfas, inibindo a cristalização do fármaco amorfo presente e prolongando o efeito “parachute”. Ademais, a habilidade desses polímeros em manter concentração supersaturada de fármaco no trato gastrointestinal 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).

A granulação via seca utiliza compressão mecânica (*sluggs*) ou compactação (compactação em rolo) para facilitar a aglomeração de partículas de pó seco. 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. Como nem todos os fármacos possuem, tais propriedades, faz-se necessária a adição de adjuvantes farmacêuticos (Soares, 2002).

Assim, o objetivo foi desenvolver comprimidos a partir de dispersões sólidas amorfas de norfloxacin, visando o aumento da solubilidade, e conseqüentemente uma melhora na eficácia clínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

O norfloxacin foi adquirido em farmácia de manipulação (Pharmanostra) e os excipientes utilizados foram hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) E6 (Blanver), croscarmelose sódica (Blanver), celulose microcristalina (Methocel) (Blanver), estearato de magnésio e laurel sulfato de sódio (Synth).

Obtenção das dispersões sólidas por *spray drying*

A obtenção das DS foi realizada pela técnica de secagem por atomização (*spray drying*) (*spray-dryer* B290, Buchi, Suíça) utilizando a proporção fármaco:polímero (NFX: HPMC E6) de 1:1 com 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. A solução utilizada no *spray drying* foi preparada solubilizando o NFX em uma solução tampão pH 4,0.

Obtenção dos comprimidos

As formulações foram desenvolvidas por granulação via seca pelo método *slugging* em compressora URM-10 (Usirom) com pré-compressão dos comprimidos em prensa hidráulica manual (Atlas™ Manual Hydraulic Press - 15T & 25T), aplicando 1kgf, posteriormente realizou-se a trituração e a padronização do tamanho das partículas (tamiz N°850).

Se desenvolveram 5 formulações de comprimidos (NFX DS F1, F2, F3, F4 e F5) de 300 mg (Tabela 1), as quais levaram uma quantidade fixa de dispersão sólida de NFX (150 mg), após pesar os ingredientes.

Tabela 1 - Formulações de comprimidos a partir das dispersões sólidas de Norfloxacin.

Ingredientes	F1 (%)*	F2 (%)*	F3 (%)*	F4 (%)*	F5 (%)*
Nofloxacin (DS)	50	50	50	50	50
Croscarmelose sódica	5	10	15	20	25

Celulose 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

* % (m/m)

Determinação das densidades

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.

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

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

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.

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:

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

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:

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

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 volumetro de compactação, respectivamente.

Caracterização tecnológica dos comprimidos

Os comprimidos obtidos foram caracterizados tecnologicamente através dos ensaios de determinação de dimensões, peso médio, dureza, friabilidade.

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.

Determinação do peso médio

Os comprimidos foram pesados, individualmente, em balança analítica (Shimadzu, 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 Farmacopéia Brasileira 6ª ed. (2019).

Determinação da dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Foram utilizados 10 comprimidos e a força foi medida em Newtons (N) Farmacopéia Brasileira 6ª ed. (2019).

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 que 1,5%.

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

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

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 o medicamento de referência contendo norfloxacin, utilizando meio biorrelevante fluido intestinal no estado jejum (FaSSIF) pH 6,5 (Dressman et al., 1998).

Os comprimidos foram pesados e colocados a um erlenmeyer contendo 25 mL 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). Amostras foram coletadas, filtradas, diluídas e quantificadas por cromatografia líquida de alta eficiência, utilizando metodologia previamente validada (Oliveira et al., 2009).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

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. O fluxo dos pós leva em conta os índices de compressibilidade e Hausner, conforme tabela 2. Os resultados dessas determinações nas 5 formulações desenvolvidas podem ser observados na tabela 3.

Tabela 2 - Escala de fluidez dos pós.

Índice de compressibilidade (%)	Fluxo	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: Allen Jr; Ansel, 2014.

Tabela 3 - 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.

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 3). 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 3 - 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 na posterior desintegração (Corá, 2008). Como pode ser observado na Tabela 4, nenhuma das formulações apresentou diferenças significativas (acima de 2%) 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 (2019).

Tabela 4 - Resultado da determinação da aparência e dimensões dos comprimidos.

	F1		F2		F3		F4		F5	
	Diâmetro (mm)	Altura (mm)								
Média	8,09	5,89	8,08	5,79	8,10	5,63	8,07	4,82	8,08	4,68
Mín.	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%

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 5) 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 $\pm 5,0\%$.

Tabela 5 - 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%

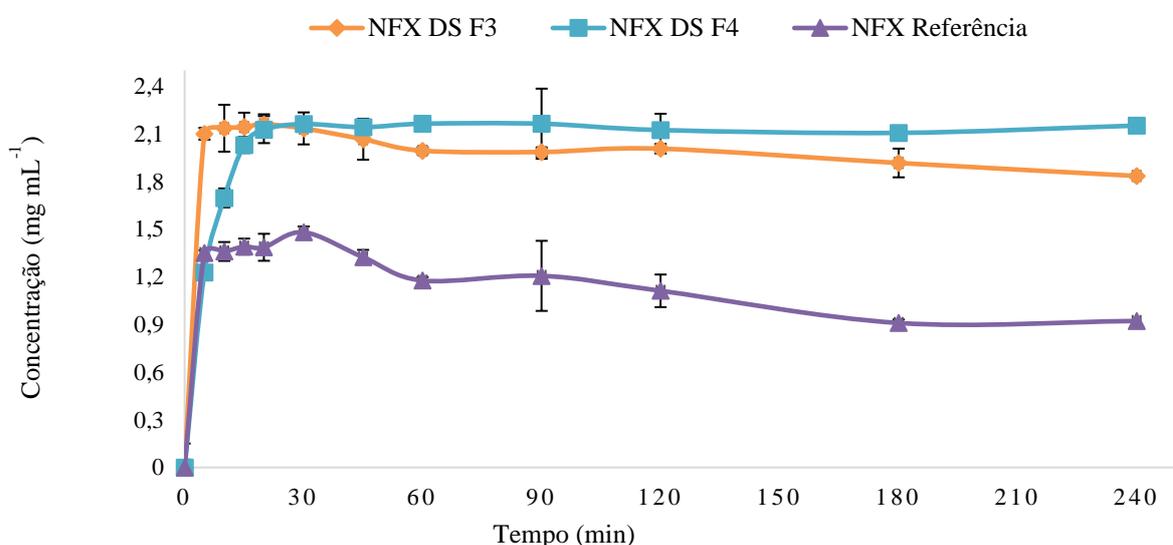
Os comprimidos obtidos foram testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. O resultado deste teste é informativo e demonstrou dureza superior a 79 N para todas as formulações.

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. A friabilidade variou entre 0,07 e 0,40 % para as formulações desenvolvidas, estando de acordo com os limites preconizados.

A utilização de sistemas supersaturados de liberação de fármacos no local de absorção é um mecanismo muito importante e utilizado para aumentar a absorção e biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade (Bevernager 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 sistemas supersaturados nos fluidos humanos no estado de jejum (França et al., 2019; Skolnik; Geraci; Dodd, 2018).

A partir dos resultados da caracterização tecnológica de comprimidos, selecionaram-se as formulações F3 e F4 para estudos de dissolução em condições de supersaturação e os resultados foram comparados com o fármaco de referência e podem ser visualizados na Figura 4.

Figura 4 - 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 desenvolvida é capaz de manter esse aumento da solubilidade. Essa manutenção da solubilidade está relacionada à função dos excipientes escolhidos na formulação, sendo promissora para futuros estudos *in vivo*.

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).

CONCLUSÃO

Comprimidos contendo dispersões sólidas amorfas de norfloxacin foram desenvolvidos e avaliados, com as melhores formulações subméticas à dissolução. A dissolução demonstrou a obtenção de um sistema supersaturado, com manutenção da supersaturação por até 240 min, o que é promissor para futuros estudos *in vivo* visando o aumento da biodisponibilidade do fármaco.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

- AL-RASHOOD, K.; AL-KHAMIS, K.; EL-SAYED Y.; AL-BELLA, S.; AL-YAMANI, M. Bioequivalence Evaluation of Norfloxacin 400 mg Tablets (Uroxin[®] and Noroxin[®]) in Healthy Human Volunteers. **Biopharmaceutics & Drug disposition**, v. 179, p. 175–179, 2000.
- ALLEN JR, L. V.; ANSEL, H. C. **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. 10th. ed. United States of America, 2014.
- 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.
- BEVERNAGE, J.; BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: Strategies and issues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 25–35, 2013.
- BOTHIRAJA, C.; PAWAR, A. P.; MALI, A. J.; SHAIKH, K. S. Improved pharmaceutical properties of surface modified bioactive plumbagin crystals. **International Journal of Surface Science and Engineering**, v. 7, n. 2, p. 181–195, 2013.

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

DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L., REPPAS, C.; SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 1, p. 11–22, 1998.

Farmacopeia Brasileira. 6ª Ed. Volume 1, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, 2019

FOTAKI, N.; LONG, C. M.; TANG, K.; CHOKSHI, H. 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.; BERINGHS, A. O.; PEREIRA, R. N.; MARCOS, T. M.; BAZZO, G. STULZER, H. K. The role of sodium alginate on the supersaturation state of the poorly soluble drug chlorthalidone. **Carbohydrate Polymers**, v. 209, p. 207–214, 2019.

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

GUYOT, J. C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J. P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; GOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MALFROID, F.; POURCELOT, Y., RENOUX, R.; SERGOT, S.; TOURE, P. Commentaires relatifs aux méthodes 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.

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.

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.

LAITINEN, R.; LOBMANN, K.; GROHGANZ, H.; STRACHAN, C.; RADES, T. Amino acids as Co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: Physical properties and stability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 11, n. 7, p. 2381–2389, 2014.

MARASINI, N.; TRAN, T. H.; POUDEL, B.; CHO, H. J. 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.

- MEERE, M.; PONTRELLI, G.; MCGINTY, S. Modelling phase separation in amorphous solid dispersions. **Acta Biomaterialia**, v. 94, p. 410–424, 2019.
- MENDES, C. **Estratégias Para a Melhoria Das Propriedades Biofarmacêuticas De Fármacos Classe IV**. Universidade Federal de Santa Catarina., 2016.
- MILLER, O.; HEMPHILL, R. R. Urinary tract infection and pyelonephritis. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 19, n. 3, p. 655–674, 2001.
- O'BRIEN, V. P.; HANNAN, T. J.; NIELSEN, H. V.; HULTGREN, S. J. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 1, 2016.
- OLIVEIRA, P. R.; BERNARDI, L. S.; MENDES, C.; CARDOSO, S.; SANGOI, M. A. S.; SILVA, M. R. Liquid chromatographic determination of norfloxacin in extended-release tablets. **Journal of Chromatographic Science**, v. 47, n. 9, p. 739–744, 2009.
- RÉ, M. I. Formulating drug delivery systems by spray drying. **Drying Technology**, v. 24, n. 4, p. 433–446, 2006.
- 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 producto seco por aspersão de *Maytenus ilicifolia* (Mart. Ex. Rissek) - Celastraceae. Desenvolvimento tecnologico de produtos intermediarios e final**. UFRGS, 2002.
- SRIDHAR, I.; DOSHI, A.; JOSHI, B.; WANKHEDE, V.; DOSHI, J. 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.
- 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.
- TRAN, T. H.; POUDEL, B. K.; MARASINI, N.; CHI, S.-C.; CHOI, H.-G.; YONG, C. S.; KIM, J. O. 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.