

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Paola Grazielle Correia Cavalcanti

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DO APARATO USP 4 COMO MÉTODO DE  
DISSOLUÇÃO PARA FÁRMACOS COM BAIXA SOLUBILIDADE AQUOSA  
ADMINISTRADOS PELA VIA ORAL**

Florianópolis  
2019

Paola Grazielle Correia Cavalcanti

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DO APARATO USP 4 COMO MÉTODO DE  
DISSOLUÇÃO PARA FÁRMACOS COM BAIXA SOLUBILIDADE AQUOSA  
ADMINISTRADOS PELA VIA ORAL**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II (CIF5352) como requisito para a obtenção do título de Farmacêutico

Orientador: Prof. Dra. Elenara Maria  
Teixeira Lemos Senna

Florianópolis

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Cavalcanti, Paola Graziele Correia

Avaliação da utilização do aparato USP 4 como método de dissolução para fármacos com baixa solubilidade aquosa administrados pela via oral / Paola Graziele Correia Cavalcanti ; orientador, Elenara Maria Teixeira Lemos Senna, 2019.

40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2019.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. USP 4 . 3. Fármacos pouco solúveis em água . 4. Métodos de dissolução. I. Senna, Elenara Maria Teixeira Lemos. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Paola Grazielle Correia Cavalcanti

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DO APARATO USP 4 COMO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO PARA FÁRMACOS COM BAIXA SOLUBILIDADE AQUOSA ADMINISTRADOS PELA VIA ORAL**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 27 de Novembro de 2019.

---

Prof<sup>a</sup>. Marení Rocha Farias, Dr<sup>a</sup>.

Coordenador do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup> Elenara Maria Teixeira Lemos Senna, Dra.

Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Bianca Ramos Pezzini, Dr<sup>a</sup>.

Universidade Federal de Santa Catarina

---

Dr<sup>a</sup>. Gabriela Schneider Rauber

Universidade Federal de Santa Catarina

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus pela dádiva da vida e por todas as oportunidades em que fui agraciada ao decorrer dela. Sem Ele, nada do que foi feito se fez.

Aos meus pais por todo o amor, suporte e principalmente por sonharem juntamente comigo. Serei eternamente grata por todos os esforços e por tudo que abriram mão para que hoje pudesse escrever tais palavras. Suas ações me constroem e me impulsionam a perseverar e não desistir.

Aos meus familiares, em especial meu irmão Diego e minha cunhada Suzana por todos os esforços e por terem me acolhido durante estes anos de graduação.

Aos meus familiares de coração das Igrejas em Florianópolis e São José, agradeço por todo apoio e ensinamentos, vocês me ensinam o que de fato é ser membro de um só Corpo.

Aos meus amigos Débora, Gabriela e Gabriel que sempre acreditaram em mim e mesmo longe eram o meu lugar de descanso em meio ao caos. Vocês não imaginam o quanto foram importantes nessa jornada.

As amigas que a graduação me deu, Jéssica, Larissa e Luiza muito obrigada por compartilharem comigo esta fase tão intensa.

Um agradecimento especial para minhas amigas Stéphanie e Pâmella que foram extremamente importantes nesta reta final. Muito obrigada por todos esforços, ajudas e palavras de conforto, serei eternamente grata.

A minha orientadora, prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elenara, pela paciência, conselhos e ensinamentos, meu muito obrigada.

E por fim gostaria de agradecer a Farmácia Magistrale, em especial à minha supervisora Deborah por todas as conversas, conselhos e ensinamentos. Você desempenhou um papel fundamental no meu desenvolvimento, não apenas acadêmico, mas pessoal.

*Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo  
para todo propósito debaixo do céu.*

*Eclesiastes 3:1*

## RESUMO

A administração de fármacos de ação sistêmica pela via oral é a mais comumente utilizada por apresentar facilidade na administração e maior aceitabilidade pelo paciente. No entanto, tal via não está isenta de obstáculos. Uma das principais desvantagens está relacionada com a variabilidade da taxa e extensão de absorção do fármaco, devido a aspectos fisiológicos associados ao paciente e físicos-químicos relacionados ao fármaco administrado, como por exemplo, a sua solubilidade aquosa, uma vez que tal característica influencia diretamente na sua absorção e, conseqüentemente, na biodisponibilidade. Mais do que 40% das novas entidades químicas desenvolvidas pela indústria farmacêutica são praticamente insolúveis em água, o que leva a uma biodisponibilidade variável e toxicidade para a mucosa intestinal. Nesse caso, a dissolução é uma importante propriedade a ser avaliada nos medicamentos, visto que influencia a velocidade e extensão de absorção do fármaco. Há diferentes aparatos utilizados que variam conforme as necessidades do ensaio a ser realizado. O aparato USP IV, também conhecido como célula de fluxo contínuo é dentre todos o mais recomendado para ensaios utilizando fármacos com baixa solubilidade aquosa, por fornecer condições de trabalho que tendem a apresentar resultados mais confiáveis. O presente trabalho consiste em um levantamento bibliográfico acerca da avaliação da utilização de tal aparato e suas condições de trabalho em formulações de uso oral, desenvolvidas a partir de fármacos pouco solúveis em água.

---

**Palavras-chave:** Dissolução, fármacos pouco solúveis em água, Aparato de dissolução USP IV.

## ABSTRACT

Oral administration of systemic drugs is most commonly used because of its ease of administration and greater patient compliance. However, such route is not free of limitations. One of the main disadvantages is a high variability of the rate and extension of the drug absorption, due to the physiological issues associated with patients and physicochemical properties associated with drugs, such as their aqueous solubility. More than 40% of the new chemicals used by the pharmaceutical industry are practically insoluble in water, leading to a variable bioavailability and toxicity to the intestinal mucosa. In this context, the dissolution profile of the drug is an important property to be evaluated, since it exerts influence on the rate and extension of the drug absorption. There are different apparatus for evaluating the dissolution profile of drugs, and they are selected depending on the needs of the test to be performed. The USP IV apparatus, also known as the continuous flow through cell, is among all the most recommended for testing low aqueous soluble drugs, since it provides working conditions that produce the most reliable results. Considering that, the present undergraduate thesis consists of a literature review about the use of the USP IV apparatus for evaluation the dissolution profile of low water soluble drugs from immediate release dosage forms intended to oral administration.

---

**Keywords:** Dissolution Test. Poorly water soluble drugs. USP IV



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação Biofarmacêutica.....	15
Figura 2 - Células de fluxo grande (A) e pequena (B) para medicamentos de administração oral.....	17
Figura 3 - Modos operantes. (A) Sistema aberto (B) sistema fechado.....	
Figura 4 - Relação entre número de publicações por ano que citam a utilização do aparato de dissolução USP IV na avaliação da dissolução de fármacos pouco solúveis em água.....	20
Figura 5 - Formas farmacêuticas utilizadas nos ensaios de dissolução relatados no levantamento bibliográfico.....	21
Figura 6 - Tipos de modos operantes encontrados para os ensaios de dissolução relatados na literatura usando o aparato de dissolução USP IV.....	23
Figura 7 - Alguns tipos de células de fluxo disponíveis para os ensaios de dissolução empregando o aparato USP IV. Células para (a) comprimidos, (b) cápsulas de gelatina, (c) supositórios (d) pós e grânulos e (e) <i>stents</i> .....	26
Figura 8 - Representação do sistema para ensaios de dissolução de fármacos pouco solúveis proposto por SHI <i>et al.</i> (2010).....	27
Figura 9 - Representação esquemática do aparato empregado para avaliação da dissolução da fluvastatina a partir do Lescol® XL comprimidos® .....	28
Figura 10 - Representação esquemática demonstrando os diferentes modelos de inserção dos filmes orodispersíveis nas células de fluxo contínuo.....	30
Figura 11 - Representação esquemática demonstrando os dois processos utilizados na preparação dos filmes em sanduíche proposto por Kevadiya <i>et al.</i> ..	32

## **LISTA DE TABELA**

Tabela 1 - Condições operatórias dos estudos envolvendo ensaios de dissolução de fármacos pouco solúveis empregando o aparato de dissolução USP IV.....24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FDA	Food and Drug Administration
FGS	Fluido gástrico simulado
FIS	Fluido intestinal simulado
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetro
nm	Nanômetro
PEG	Polietilenoglicol
PM	Peso molecular
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SDS	<i>Sodium dodecyl sulfate</i>
USP	United States Pharmacopeia
µm	Micrômetro

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2 OBJETIVO</b>	19
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
<b>3 METODOLOGIA</b>	20
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	20
4.1 EMPREGO DO APARATO DE DISSOLUÇÃO USP IV NOS ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS EM ÁGUA	22
<b>4.1.1 Comprimidos e cápsulas</b>	27
<b>4.1.2 Filmes poliméricos</b>	29
<b>4.1.3 Dispersões sólidas</b>	33
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	36
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	37

## 1 INTRODUÇÃO

A administração de fármacos pela via oral é a mais comumente utilizada por apresentar facilidade na administração e maior aceitabilidade pelo paciente, uma vez que é indolor e não invasiva, quando comparado com a via parenteral, além de, na maioria dos casos, ser economicamente mais vantajosa, por apresentar menor custo na produção de medicamentos. No entanto, tal via de administração não está isenta de obstáculos. Uma das principais desvantagens desta via está relacionada com a variabilidade apresentada frente a diferentes causas intrínsecas ou extrínsecas ao medicamento (YANG *et al.*, 2005).

Os fatores que afetam a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral podem estar relacionados a questões fisiológicas, como motilidade gastrointestinal, presença de alimentos, pH, metabolização, presença de bombas de efluxo e quantidade de muco, além de questões individuais, como raça, idade e gênero. Mas também há fatores físico-químicos relacionados unicamente aos fármacos, como o pKa e coeficiente de partição. Este último expressa a solubilidade lípídica e aquosa, um fator determinante para a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral, uma vez que quanto menor é a sua solubilidade em meio aquoso, menor é a sua absorção, impactando diretamente na concentração do fármaco na corrente sanguínea e no efeito terapêutico. A natureza dos excipientes utilizados e a tecnologia de fabricação do medicamento são outros fatores capazes de influenciar a biodisponibilidade de fármacos administrados pela via oral. A escolha dos excipientes desempenha um papel essencial na formulação, uma vez que, limitam ou aceleram a liberação do fármaco e, conseqüentemente, a sua dissolução, impactando na velocidade e extensão de absorção do mesmo. Um medicamento obtido em uma mesma forma farmacêutica, mas através de diferentes técnicas de fabricação podem apresentar comportamentos distintos *in vitro* e *in vivo*, o que aponta a diferença também na tecnologia de fabricação, podendo favorecer ou não a liberação do fármaco e, conseqüentemente, impactar na velocidade de dissolução. (BOSELTMANN; WILLIAMS III, 2012; MARQUES, 2009; PESSANHA *et. al.*, 2012; YANG *et. al.*, 2005).

Em particular para fármacos que se comportam com ácidos fracos ou bases fracas, o seu pKa e o pH no sítio de absorção tem impacto sobre a solubilidade e permeabilidade. A forma não ionizada tende a ser a forma melhor absorvida, sendo assim, fármacos ácidos, geralmente são melhores absorvidos no estômago, enquanto para fármacos básicos, a absorção se dá preferencialmente no intestino. Por outro lado, a forma ionizada é mais solúvel, fazendo com que fármacos ácidos e básicos se dissolvam mais facilmente no intestino e estômago, respectivamente. A solubilidade aquosa, como citada anteriormente, é uma das principais características para a absorção e, conseqüentemente, para a biodisponibilidade de um fármaco administrado por via oral, já que antes de atravessar o epitélio, o fármaco deve ser dissolvido nos fluidos gastrintestinais. A solubilidade é um termo quantitativo que expressa a quantidade de soluto capaz de dissolver em um determinado solvente, em condições específicas. A velocidade com que tal fenômeno acontece, pode ser uma etapa determinante para absorção do fármaco, sendo importante, portanto, a realização dos testes de dissolução em valores de pH fisiológicos. Por fim, a forma sólida com que a molécula se apresenta também influencia na sua solubilidade, sendo que as formas amorfa, anidra e sais de fármacos lipofílicos tendem a ser mais solúveis, quando comparados com as formas cristalinas, hidratadas e formas livres, respectivamente (HILLERY, 2005; MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013).

Assim que um fármaco é administrado pela via oral, o mesmo entra em contato com os fluidos do trato gastrointestinal para ser dissolvido e neutralizado, para que possa ser absorvido pela mucosa intestinal. Desta forma, duas características importantes do fármaco estarão relacionadas com a sua biodisponibilidade: a solubilidade aquosa e a permeabilidade intestinal (BOSELNANN; WILLIAMS III, 2012). Baseado nesses parâmetros, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) foi desenvolvido. Tal classificação foi introduzida em 1995 e tem como objetivo categorizar as substâncias de acordo com a sua solubilidade aquosa (alta ou baixa) e permeabilidade intestinal (alta ou baixa) (Figura 1), permitindo, assim, antever suas propriedades quando estas são administradas em formas farmacêuticas de liberação imediata por via oral (REDDY; KARUNAKAR, 2011). Segundo a RDC 37/2011, um fármaco é considerado altamente solúvel quando sua maior dose disponível é solubilizada

em 250 mL ou menos no meio em questão em pH entre 1,0 e 7,5 a 37°C, e altamente permeável quando 90% da dose administrada é absorvida (BRASIL, 2011).

Para que um fármaco seja capaz de realizar seu efeito terapêutico, além de suas propriedades farmacológicas intrínsecas, é necessário que se encontre disponível na corrente sanguínea e mais propriamente em seu sítio de ação em quantidade suficiente para gerar atividade farmacológica (HILLERY, 2005). No entanto, mais do que 40% das novas entidades químicas desenvolvidas pela indústria farmacêutica são praticamente insolúveis em água, o que leva a uma biodisponibilidade variável e toxicidade para a mucosa intestinal. Com o intuito de aumentar a solubilidade, diferentes estratégias têm sido adotadas, incluindo a formação de sais, ajuste de pH, desenvolvimento de nanosuspensões, micronização, formação de complexos, uso de surfactantes, desenvolvimento de dispersões sólidas, entre outras (SAVJANI *et al.*, 2012; TRAN *et al.*, 2019).

**Figura 1.** Sistema de Classificação Biofarmacêutica.



Fonte: BRASIL, 2011.

A dissolução consiste um fenômeno em que uma substância sólida entra em solução. É uma importante propriedade a ser avaliada nos medicamentos, visto que influencia a velocidade e extensão de absorção do fármaco. A determinação do perfil de dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas em condições padronizadas fornece informações importantes que são utilizadas para assegurar a qualidade do produto final, mas também auxilia na seleção dos excipientes, no processo de desenvolvimento e no estabelecimento de

similaridade após alteração em uma ou mais etapas da fabricação do medicamento (MARQUES, 2009).

A dissolução de fármaco a partir da forma farmacêutica sólida envolve duas etapas, a liberação do fármaco da matriz, ou desintegração, seguida da solubilização das partículas sólidas no meio. A velocidade global de dissolução depende de qual dessas duas etapas é a mais lenta. Na segunda etapa, ou seja, na solubilização das partículas no meio, as propriedades do fármaco, como forma química (sal ou ácido/base livre) e características do estado sólido (amorfo, polimorfo, tamanho de partícula) desempenham um papel crucial. Isto é especialmente importante para fármacos pouco solúveis em água presentes em formas farmacêuticas de liberação imediata, cuja solubilidade aquosa é menor que 1 a 2 mg/L, na faixa de pH de 2 a 8. A realização de ensaios de dissolução destes compostos apresenta muitos desafios, os quais incluem o desenvolvimento e validação do ensaio propriamente dito, a garantia de que o ensaio seja discriminatório e a verificação do potencial para o alcance de uma correlação *in vitro/in vivo* (GOWTHAMARAJAM & SINGH, 2010).

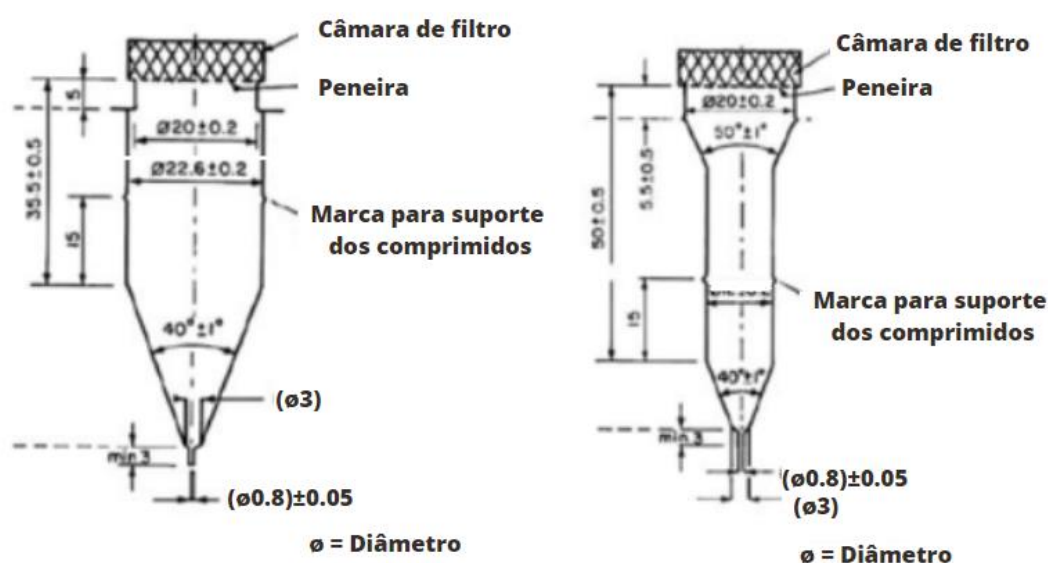
Há diferentes aparatos utilizados no método de dissolução que variam conforme as necessidades do ensaio a ser realizado, sendo o aparato 1 e 2, cesto e pás respectivamente, os mais comumente utilizados. No entanto, o aparato USP 4, também conhecido como célula de fluxo contínuo é, dentre todos, o mais recomendado para ensaios utilizando fármacos com baixa solubilidade aquosa, por fornecer condições de trabalho que tendem a apresentar resultados mais confiáveis (MARQUES, 2009).

O método foi introduzido pelo FDA em 1990 e adaptado pelas Farmacopéias Americana (USP), Européia (EDQM) e Japonesa (JP), contudo, poucas monografias descrevem a utilização de tal aparato, podendo citar apenas a rufinamida e comprimidos revestidos de liberação retardada de voltaren, apresentadas na Farmacopéia Americana. Além disso, não é encontrado nos métodos gerais da Farmacopéia Brasileira. O método consiste basicamente em um sistema constituído de células de fluxo posicionadas verticalmente, onde a forma farmacêutica é inserida (Figura 2), um recipiente em que se encontra o meio de dissolução, uma bomba que é a responsável por fazer com que o meio passe através da forma farmacêutica, e um sistema de aquecimento para garantir que



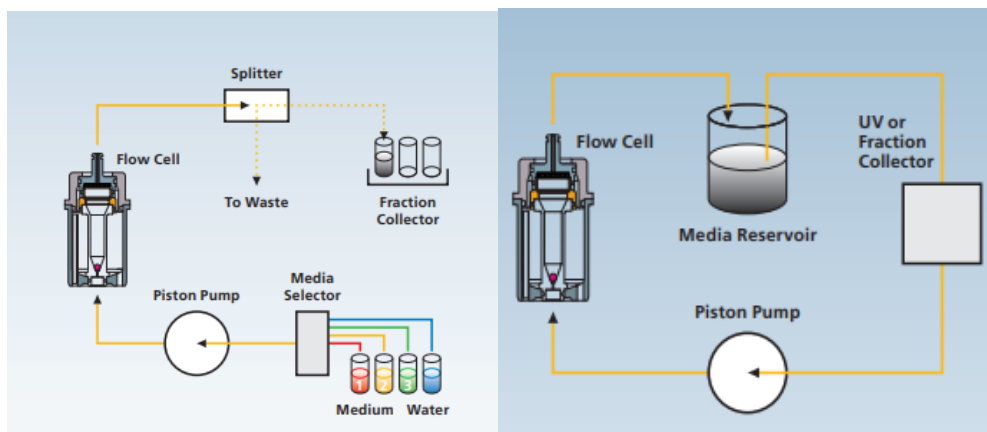
todo o processo ocorra na temperatura adequada. São utilizados diferentes tipos de células de acordo com a forma farmacêutica a ser analisada. A bomba funciona com uma taxa de distribuição entre 240 e 960 mL por hora, o que gera a possibilidade de fluxos contínuos de 4, 8 e 16 mL/min. Além disso, o sistema pode operar de duas formas: aberto ou fechado (Figura 3). No sistema aberto, o fluxo se dá em um único sentido em que o meio passa pela bomba, após, pelas células e posteriormente será conduzido até outro recipiente para que seja coletado, sendo necessário a reposição do meio. Já no sistema fechado o fluxo é cíclico. O meio de dissolução passa pela bomba e pelas células e, posteriormente, retorna ao recipiente inicial, realizando tal processo continuamente. Para fármacos poucos solúveis, que necessitam de um alto volume de meio, geralmente o sistema aberto é empregado, o que facilita a realização do ensaio em condições *sink*, enquanto para aqueles que não necessitam de um grande volume de meio, o ensaio é realizado em sistema fechado (FOTAKI, 2011; UNITED, 2016).

**Figura 2.** Células de fluxo grande (A) e pequena (B) para medicamentos de administração oral.



Fonte: UNITED, 2016

**Figura 3.** Modos operantes. (A) Sistema aberto (B) sistema fechado.



Fonte: SOTAX (2019).

Embora o aparato de células de fluxo contínuo tenha se tornado oficial na Farmacopeia Americana em 1995, ensaios de dissolução usando este aparato são pouco descritos na literatura. De acordo com Emara et. al (2017) as condições de dissolução devem ser otimizadas para um dado fármaco, incluindo a seleção do tipo de célula, a composição e fluxo do meio, e o modo operacional (aberto ou fechado), para que resultados confusos ou errôneos não sejam obtidos. Assim, considerando o exposto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização do aparato USP 4 para a realização de ensaios de dissolução de formas farmacêuticas contendo fármacos pouco solúveis em água. Incluindo neste trabalho também está uma breve descrição das estratégias empregadas pelos autores para aumento da solubilidade aquosa de fármacos com o intuito de melhorar suas propriedades biofarmacêuticas e terapêuticas.

## 2 OBJETIVO

Realizar uma revisão bibliográfica sobre a utilização do aparato USP 4, células de fluxo contínuo, como método de dissolução para fármacos pouco solúveis em água administrados pela via oral.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar pesquisa e leitura de publicações sobre a utilização do aparato USP 4 como método de dissolução para fármacos com baixa solubilidade aquosa, administrados pela via oral.
- Levantar e discutir as vantagens e possíveis limitações do método em questão.
- Comparar e discutir, a partir dos dados obtidos nas pesquisas, as condições de trabalho as quais o aparato USP 4 foi submetido na avaliação do perfil de dissolução.
- Identificar as formas farmacêuticas e/ou estratégias tecnológicas descritas pelos autores, as quais foram submetidas aos ensaios de dissolução.
- Contribuir com informações relevantes para comunidade científica sobre as condições de uso do aparato USP 4 no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos contendo fármacos pouco solúveis em água.

### 3 METODOLOGIA

Foi elaborada uma revisão sistemática sobre a utilização do aparato de dissolução USP 4 como método de dissolução, utilizando fármacos poucos solúveis em água. Para o levantamento de dados uma pesquisa na literatura foi realizada utilizando Google Scholar, Pubmed, PubChem, Scielo, Scopus e Periódicos Capes, como base de dados informatizadas, sendo empregados os seguintes termos e operadores booleanos: “*poorly water soluble drugs*” AND “*USP IV flow-through cell*” e “*poorly water soluble drugs*” AND “*flow-through cell*”. O período da pesquisa abrangeu os últimos dez anos e foram selecionadas exclusivamente formulações administradas pela via oral.

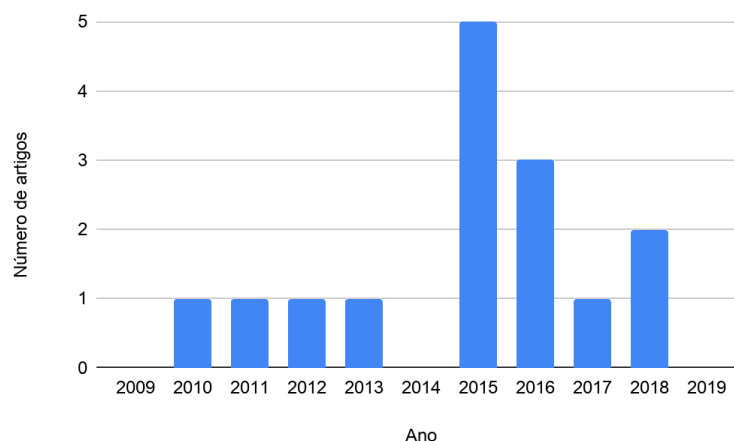
### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos 35 resultados de pesquisa, dos quais 15 foram selecionados, sendo excluídos aqueles que não se adequaram nos quesitos propostos anteriormente, como formulações destinadas a outras vias senão a oral e utilização de outros aparatos senão o USP 4. Artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez cada.

Dos 15 artigos selecionados, 11 foram publicados a partir de 2015 (Figura 3), sendo possível relacionar com o crescente número de novas entidades farmacêuticas com baixa solubilidade aquosa somado à utilização do aparato USP 4 como método farmacopeico oficial para avaliar a dissolução de fármacos pouco solúveis, quando comparado com os demais aparatos utilizados.

De acordo com a SCB, as classes II e IV são aquelas que apresentam baixa solubilidade aquosa, distinguindo-se pela alta e baixa permeabilidade intestinal, respectivamente, o que torna o desenvolvimento de novos medicamentos a partir de fármacos da classe IV um desafio ainda maior. Dentre os artigos selecionados, nenhum utilizou fármacos pertencentes a esta classe, sendo apenas empregues os de classe II.

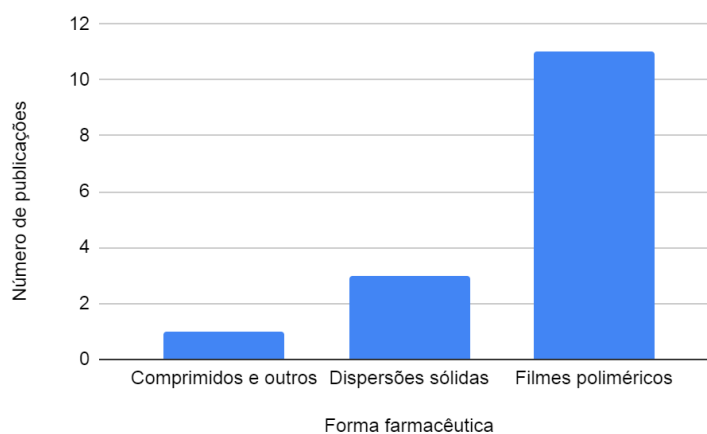
**Figura 4.** Relação entre número de publicações por ano que citam a utilização do aparato de dissolução USP 4 na avaliação da dissolução de fármacos pouco solúveis em água.



Fonte: Autora, 2019.

A forma farmacêutica mais utilizada foram os filmes poliméricos (Figura 5) utilizados como meio para veiculação de fármacos poucos solúveis em água (definições e métodos de obtenção apresentados na seção 4.2.2), seguidos pelas dispersões sólidas. Tais dados evidenciam a incorporação de métodos e estratégias no desenvolvimento de formas farmacêuticas a partir de fármacos com uma solubilidade aquosa reduzida, uma vez que, a tecnologia empregada também está relacionada com alterações na solubilidade do fármaco (MARQUES, 2009).

**Figura 5.** Formas farmacêuticas utilizadas nos ensaios de dissolução relatados no levantamento bibliográfico.



Fonte: Autora, 2019.

#### 4.1 EMPREGO DO APARATO DE DISSOLUÇÃO USP IV NOS ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS EM ÁGUA

Na maioria dos casos, preconiza-se o emprego de condições *sink* para a realização de ensaios de dissolução. A definição mais aceita para as condições *sink* é de que é preciso um volume de meio de 5 a 10 vezes maior do que aquele necessário para a saturação do fármaco. Os métodos utilizados para manter tais condições têm como fundamento o fato de que o fármaco dissolvido deve ser retirado do meio de forma a evitar o seu acúmulo, como acontece após administração *in vivo*. Para isso, podem ser adicionados tensoativos ou uma fase orgânica com o objetivo de aumentar a sua solubilidade no meio de dissolução (ROSA; VILHENA, 2012).

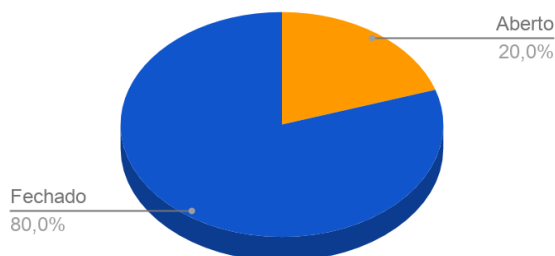
Uma das principais limitações na utilização de tais condições em ensaios de dissolução é a necessidade, muitas vezes, de um grande volume de meio. O que acaba sendo uma vantagem na utilização do aparato USP 4, uma vez que grandes volumes podem ser utilizados, o que faz com que as condições *sink* sejam facilmente mantidas. A possibilidade de uso de elevada quantidade de meio é uma característica relevante para fármacos com baixa solubilidade aquosa, uma vez que evita a saturação e possível precipitação do fármaco durante o ensaio (VANGANI *et al.*, 2009).

A farmacopéia americana descreve sete diferentes aparatos para a avaliação do perfil de dissolução, sendo os aparatos 1 e 2 os mais comumente utilizados para ensaios utilizando formas farmacêuticas de administração oral, devido a sua simplicidade e robustez. Os aparatos 5, 6 e 7 são utilizados principalmente para a avaliação de formas farmacêuticas transdérmicas. O aparato 3 é conhecido por cilindros recíprocos ou ainda Bio-dis, e é utilizado principalmente para a avaliação do perfil de dissolução de formas de liberação prolongada. Assim como o aparato 4, também possibilita a realização do ensaio em diferentes meios, bem como diferentes agitações. A principal diferença entre tais aparatos além das células, sendo o primeiro constituído de células cilíndricas e o segundo de células cônicas, para cápsulas e comprimido, está na quantidade de meio utilizada e a forma com que o meio entra em contato com o fármaco. Ainda, o aparato 3 trabalha com volumes fixos de meio com células de 100, 300

ou 1000 mL enquanto que o aparato 4 permite a utilização de uma maior quantidade e variedade de volume, uma vez que o meio passa pelas células (PEZZINI *et al*, 2015)

O aparato USP 4 pode ser utilizado em dois modos: aberto ou fechado, tal aparato também permite a mudança de até três meios de dissolução durante o ensaio, o que permite a utilização de meios com composições e pH diferentes, assemelhando-se às condições *in vivo*, e permitindo a obtenção de resultados mais confiáveis (MARQUES, 2009). Apesar da possibilidade de uso de sistema aberto, na maior parte dos artigos selecionados, o modo operante mais utilizado foi o sistema fechado (Figura 6).

**Figura 6.** Tipos de modos operantes encontrados para os ensaios de dissolução relatados na literatura usando o aparato de dissolução USP IV.



Fonte: Autora, 2019

Há diferentes modelos de células possíveis para utilização no aparato USP 4 variando, principalmente quanto à forma farmacêutica a ser analisada, incluindo células para comprimidos, cápsulas, supositórios, pós e grânulos, formas farmacêuticas semissólidas e *stents* (SOTAX, 2019). Considerando que este trabalho se limitou a avaliação de fármacos pouco solúveis em água de administração oral, a totalidade dos artigos encontrados relata o uso da célula de 12 ou 22,6 mm (Figura 7a). Além disso, a maioria dos estudos objetivou o desenvolvimento de formulações que permitissem o aumento da solubilidade e da velocidade de dissolução dos fármacos e incluíram basicamente o

desenvolvimento de filmes orodispersíveis, filmes finos e dispersões sólidas. A tabela 1 descreve resumidamente a literatura encontrada acerca dos ensaios com fármacos pouco solúveis em água de administração oral, incluindo as condições operatórias utilizadas. Para melhor organização deste trabalho, os artigos relatados foram agrupados por tipo de forma farmacêutica/formulação e maiores detalhes destes estudos serão descritos a seguir.

**Figura 7.** Alguns tipos de células de fluxo disponíveis para os ensaios de dissolução empregando o aparato USP 4. Células para (a) comprimidos, (b) cápsulas de gelatina, (c) supositórios (d) pós e grânulos e (e) *stents*.



Fonte: SOTAX (2019).



**Tabela 1** – Condições operatórias dos estudos envolvendo ensaios de dissolução de fármacos pouco solúveis empregando o aparato de dissolução USP IV.

Fármaco	Modo de operação	Meio de dissolução/ volume (mL)/ temperatura (°C)	Fluxo (mL/min)	Tipo de Célula	Referência
Celecoxibe	Fechado	Tampão fosfato 80 mM, pH 6.8, 250 mL de octanol , 200 mL, 37 ± 0,5 ° C	30	22,6 mm	Shi et al. 2010. <sup>1</sup>
Fluvastatina	Fechado	FGS e FaSSIF <sup>2</sup> , 37 ± 0,5 ° C	8	22,6 mm	Zhang et. al, 2011.
Griseofulvina	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio 0,54%, 100 mL 37 ± 0,5 ° C	4, 8 ou 16	22,6 mm	Sievens-Figueroa et al., 2012.
Griseofulvina	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio 0,54%, 100 mL 37 ± 0,5 ° C	16	22,6 mm	Sursala et al., 2013.
Indometacina	Aberto	Água destilada 37 ± 0,5 ° C	4,8,12, 16 ou 24	12 e 22,6 mm	Tajiri et al., 2015.
Fenofibrato Naproxeno Fenilbutazona Griseosulvina Azodicarbonamida	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio 5,4 mg/mL ou água, 100 mL, 37 ± 0,5 ° C	16	22,6 mm	Krull et al., 2015.
Fenofibrato	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio, 18,7mM, 600 mL 37 ± 0,5 ° C	16	22,6 mm	Bhakay et al. 2015
Artemisinina	Aberto	Água destilada, 37 ± 0,5 ° C	8	12 mm	Letchmanan et al. 2015

Fármaco	Modo de operação	Meio de dissolução/ volume (mL)/ temperatura (°C)	Fluxo (mL/min)	Tipo de Célula	Referência
Griseofulvina	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio 5,4 mg/mL ou água, 100 mL, 37 ± 0,5 ° C	16	22,6 mm	Krull et. al, 2016.
Griseofulvina	Fechado		16	22,6 mm	Krull et. al, 2017.
Fenofibrato Griseofulvina Naproxeno	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio, 100 mL 37 ± 0,5 ° C	15	22,6	Dave et al. 2016
Itraconazol e Posaconazol	Aberto	FGS e FIS 37 ± 0,5 ° C	4	12	Mugheirbi et al., 2017
Fenofibrato	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio 37 ± 0,5 ° C	16	22,6	Kevadiya, Zhang e Davé, 2018
Fenofibrato	Fechado	Solução de lauril sulfato de sódio, 100 mL 37 ± 0,5 ° C	16	22,6	Azad, Sievens-Figueroa e Davé, 2018

<sup>1</sup>Os autores usaram um sistema misto acoplando o aparato USP II com o aparato USP IV;

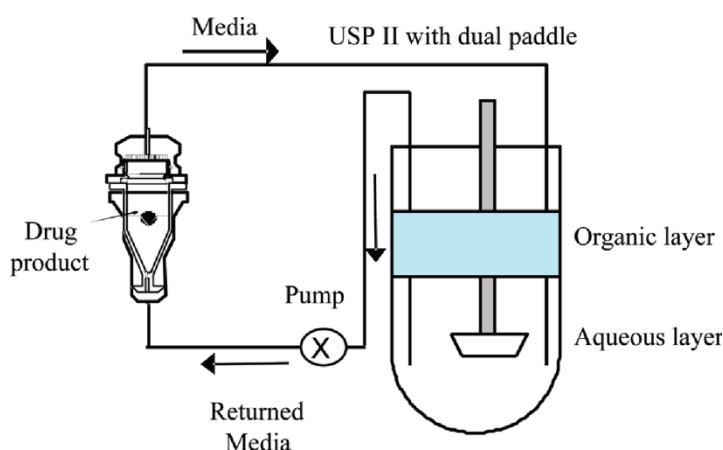
<sup>2</sup>SGF, do inglês *Simulated Gastric Fluid* e FaSSIF, do inglês *Fasted State Simulated Intestinal Fluid*).

Fonte: A autora, 2019

#### 4.1.1 Comprimidos e cápsulas

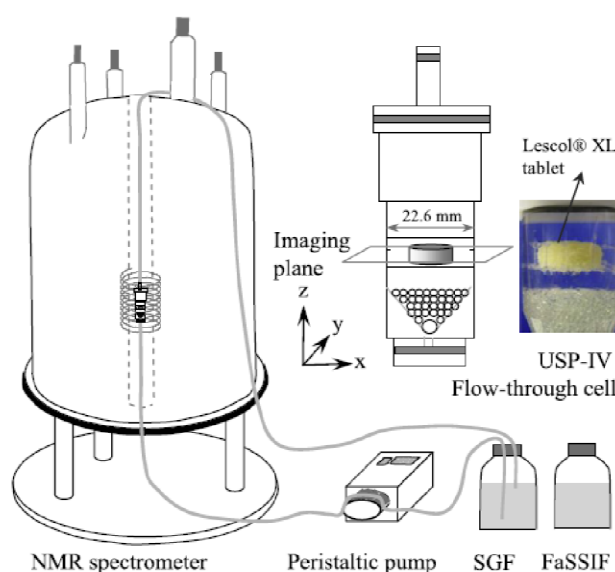
SHI et al. (2010) desenvolveram um sistema bifásico para a realização de ensaios de dissolução do fármaco modelo celecoxibe a partir de formas farmacêuticas de liberação imediata. Três formulações foram empregadas neste estudo, incluindo a formulação comercial Celebrex cápsulas, uma formulação em solução contendo cosolvente e surfactante e um sistema de liberação autoemulsionável supersaturado. O sistema bifásico constituiu de um tampão aquoso e um solvente orgânico imiscível em água (n-octanol), empregando simultaneamente o aparato USP 4 e USP 2 (Figura 8). Neste caso, o tampão aquoso atuou como um meio não *sink*, enquanto o octanol atuou como um meio *sink* para o fármaco. A intenção dos autores neste caso foi examinar qual método de dissolução forneceria perfis de liberação que permitisse uma correlação significativa com as observações dos dados farmacocinéticos das três formulações de celecoxibe. Os autores concluíram que o uso de um sistema envolvendo a partição permitiria obter uma maior correlação do perfil de dissolução com o perfil farmacocinético de fármacos pouco solúveis em água.

**Figura 8.** Representação do sistema para ensaios de dissolução de fármacos pouco solúveis proposto por SHI *et al.* (2010).



Zhang et al. (2011) realizaram um estudo que consistiu na avaliação do perfil de dissolução da fluvastatina a partir de uma formulação de comprimidos comercial (Lescol® XL) a base de hidroxipropilmetilcelulose, empregando o aparato de dissolução USP IV, em que a célula de fluxo contínuo foi incorporada a um espectrofotômetro de ressonância magnética, visando obter dados de imagem de ressonância multinuclear ( $^1\text{H}$  e  $^{19}\text{F}$ ) que fossem quantificáveis (Figura 9). Visando simular as condições *in vivo*, foram empregados como meio de dissolução o fluido gástrico simulado (SGF, do inglês *Simulated Gastric Fluid*) e fluido intestinal simulado no estado alimentado (FaSSIF, do inglês *Fasted State Simulated Intestinal Fluid*). Os autores relataram que o método permitiu avaliar a dinâmica de transporte da penetração do meio no comprimido e o processo de intumescimento do polímero. A mobilidade e dissolução do fármaco na matriz pôde ser avaliada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear  $^{19}\text{F}$  e imagem de ressonância magnética, enquanto o perfil de dissolução foi obtido por medidas da concentração do fármaco no meio por espectroscopia de absorção no ultravioleta.

**Figura 9.** Representação esquemática do aparato empregado para avaliação da dissolução da fluvastatina a partir do Lescol® XL comprimidos® (ZHANG *et al.*, 2011).



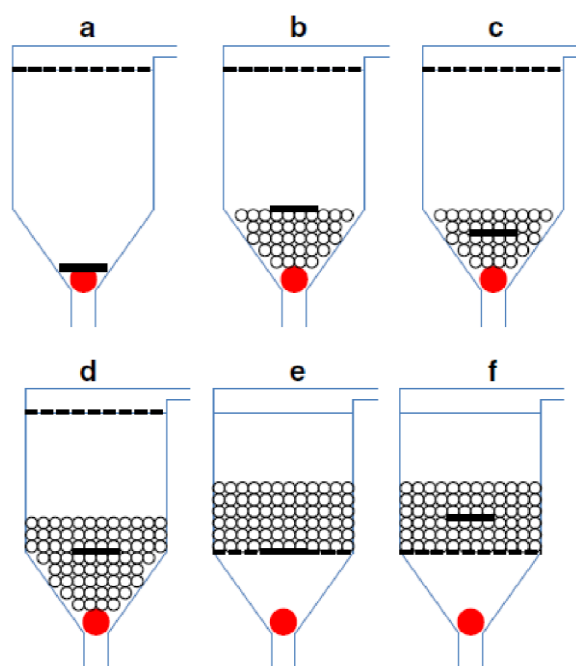
#### 4.1.2 Filmes poliméricos

Filmes poliméricos orodispersíveis vêm sendo utilizado como uma nova plataforma para a liberação de fármacos, pela via oral, por apresentarem vantagens quando comparados às formas convencionais. Mostram-se como uma solução para pacientes com dificuldades na deglutição, como crianças, idosos, pacientes com disfagias, Parkinson ou acamados, por não apresentarem a necessidade de mastigação ou ainda administração de água, uma vez que ao serem posicionados na língua, são rapidamente dissolvidos na saliva. Quando comparados com formulações líquidas, a precisão na dosagem mostra-se como vantagem. A maior superfície de contato garante melhores características à formulação como taxas de desintegração e dissolução mais rápidas, impactando em sua absorção (Krull et. al. 2016).

Apesar de apresentarem vantagens para liberação dos fármacos na cavidade oral, protocolos para dissolução de fármacos a partir de filmes poliméricos orodispersíveis necessitam ser estabelecidos. Com este propósito, Sievens-Figueroa et al. (2012) avaliaram e compararam o perfil de dissolução da griseofulvina, um fármaco pertencente à classe 2 da classificação biofarmacêutica, após sua incorporação como de nano- ou microsuspensões em filmes orodispersíveis de hidroxipropilmetilcelulose obtidos por *casting*. Perfis de dissolução da griseofulvina foram avaliados e comparados usando os aparatos de dissolução USP 1 e USP 4 e, em ambos os casos, foi usado uma solução de lauril sulfato de sódio 0,54% como meio. Diferentes velocidades de rotação e volumes de meio no aparato USP 1 e diferentes células e modelos de inserção do filme (Figura 10) no aparato USP 4 foram testados. Os autores demonstraram que o aparato USP 1 não foi capaz de discriminar o perfil de dissolução do fármaco com respeito ao tamanho de partícula, enquanto que uma maior velocidade de dissolução pode ser verificada a partir dos filmes contendo as nanosuspensões de griseofulvina. No método de dissolução otimizado, o filme foi colocado entre esferas de vidro e um fluxo de 16 mL/min foi empregado.

Em continuidade ao trabalho de Sievens-Figueroa *et al.* (2012), o efeito dos parâmetros de secagem (temperatura e velocidade do ar) e viscosidade do polímero sobre as propriedades de filmes orodispersíveis contendo nanosuspensões de griseofulvina foi avaliado por Sursala *et al.* (2013). Usando as condições previamente otimizadas, estes autores demonstraram a superioridade dos filmes em liberar o fármaco, em relação à mistura física (HPMC, griseofulvina e SDS) e o fármaco puro. No entanto, a alteração da viscosidade do polímero formador do filme não afetou a velocidade de dissolução do fármaco.

**Figura 10.** Representação esquemática demonstrando os diferentes modelos de inserção dos filmes orodispersíveis nas células de fluxo contínuo (Sievens-Figueroa *et al.*, 2012).



A utilização de filmes poliméricos para liberação de fármacos pertencentes à Classe 2 do SCB também tem sido considerada por Krull *et al.* Em um dos seus trabalhos, os autores prepararam filmes poliméricos contendo nanosuspensões de fenofibrato, griseofulvina, fenilbutazona e azodicarbonamida como modelos de fármacos pouco solúveis em água. Os ensaios de dissolução foram conduzidos no aparato USP 4 usando uma solução de laurilsulfato de sódio 5,4 mg/mL ou água sem surfactante como meios de dissolução, para fins de comparação. Os autores

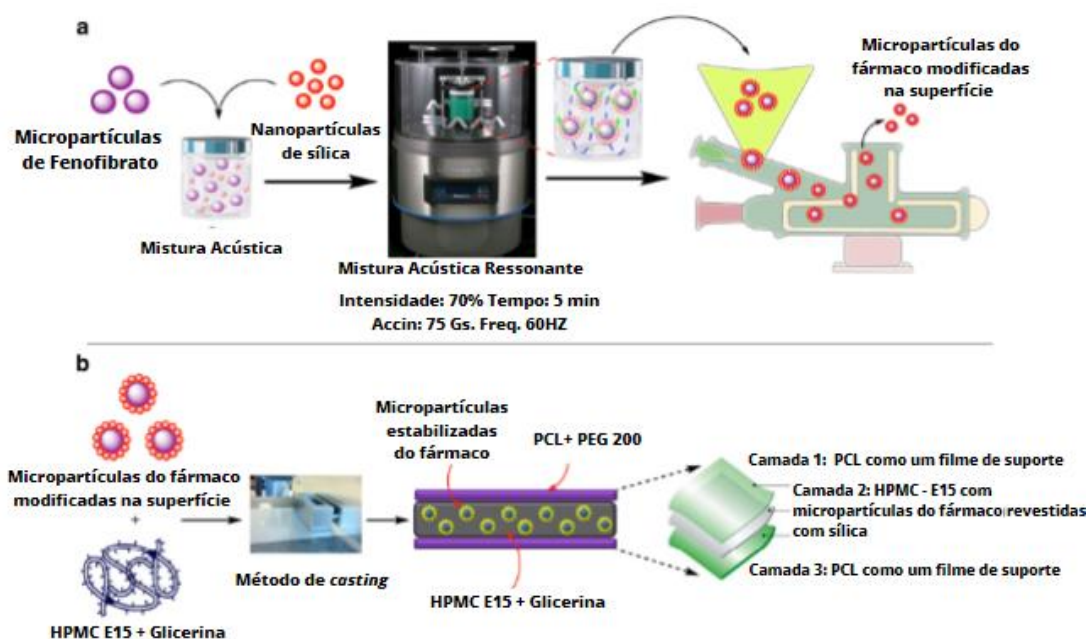
mostraram que a maioria dos filmes levou ao alcance de 80% de fármaco dissolvido entre 18 e 28 minutos, com similar perfil de dissolução em ambos os meios testados, independente da concentração de fármaco ou presença de surfactante no filme (Krull *et al.*, 2015).

Em outro estudo, Krull *et al.* (2016) avaliaram o impacto do tipo e concentração de plastificante (glicerina, triacetina ou PEG 400) sobre o perfil de dissolução da griseofulvina, incorporada na forma de nanosuspensões em filmes orodispersíveis de hidroxietilcelulose. Os autores demonstraram que o tipo e concentração de surfactante necessário para produzir filmes com propriedades mecânicas adequadas não teve impacto sobre o perfil de dissolução do fármaco, sugerindo que tais propriedades podem ser efetivamente manipuladas com mínimo de efeito sobre a velocidade de dissolução. Os autores também exploraram o impacto do uso de polímeros com diferentes pesos moleculares e concentrações na fabricação de filmes de HPMC orodispersíveis. Apesar de poucas diferenças terem sido encontradas nas propriedades de força ou alongação na ruptura, o emprego de polímeros com diferentes pesos moleculares conduziu à obtenção de tempos até duas vezes maiores para atingir 100% de dissolução do fármaco (Krull *et al.*, 2017).

Bhakay *et al.* (2015) desenvolveram nanopartículas de fenofibrato pelo método de fusão-emulsificação e incorporaram as partículas em filmes de HPMC, visando sua estabilização. Para isso a nanosuspensão de fenofibrato e a solução contendo o polímero foram misturadas, sendo o método de *casting* o escolhido para a formação dos filmes. Os efeitos da presença de Pluronic F68 como estabilizante e o uso de sonicação durante a etapa de resfriamento, sobre a estabilidade das nanosuspensões, foram avaliados. Os filmes foram caracterizados quanto ao teor de fármaco, redispersibilidade e velocidade de dissolução, este último ensaio sendo conduzido no aparato USP IV, usando 600 mL de uma solução de lauril sulfato de sódio 18,7 mM como meio de dissolução. Os resultados demonstraram que o resfriamento da emulsão na presença de sonicação produziu suspensões com adequada estabilidade física, enquanto a ausência desta etapa levou à severa agregação das partículas. Um bom teor de fármaco e aumentada taxa de dissolução foram obtidos a partir dos filmes contendo as nanopartículas estabilizadas com Pluronic F68 (BHAKAY *et al.*; 2015).

Recentemente, Kevadiya *et al* (2018) prepararam um sistema de liberação constituído de uma matriz hidrofílica de hidroxipropilmetilcelulose contendo partículas de fenofibrato revestidas com sílica, inseridas entre dois filmes de policaprolactona, (Figura 11) a fim de avaliar a capacidade do mesmo em prolongar a liberação do fármaco. Os ensaios de dissolução foram conduzidos em aparato de dissolução USP 4, usando uma solução de lauril sulfato de sódio 0,72% como meio, e um fluxo de 16 mL/min. Para fins de comparação, amostras sem as camadas hidrofóbicas foram analisadas. Os autores verificaram que 80% do fármaco foi liberado entre os primeiros 20 a 30 minutos a partir do filme de HPMC, enquanto aqueles contendo as camadas hidrofóbicas levaram entre 90 a 300 minutos para liberar a mesma quantidade de fármaco, dependendo da espessura da camada intermediária.

**Figura 11.** Representação esquemática demonstrando os dois processos utilizados na preparação dos filmes em sanduíche proposto por Kevadiya *et al* (2018).



Em contraste, buscando uma forma de obter uma liberação mais rápida do fenofibrato, Azad *et al.* (2018) exploraram a incorporação do fármaco previamente precipitado pela adição de um antisolvente, em filmes de HPMC E15 LV e alginato



de sódio. Para o ensaio de dissolução foram utilizados 100 mL de lauril sulfato de sódio 0,025 M como meio e um fluxo de 16 mL/min. Os autores mostraram que amostras do fármaco puro em pó foram igualmente testadas para fins de comparação obtendo apenas 20% de fármaco foi liberado após 50 minutos de ensaio, enquanto os filmes conduziram à liberação de 100% do fármaco em apenas 20 min. Como esperado, os autores indicaram uma velocidade de dissolução mais lenta para os filmes mais espessos e uma liberação mais rápida para os filmes contendo plastificantes e para aqueles que utilizaram a mistura de polímeros.

#### 4.1.3 Dispersões sólidas

As dispersões sólidas têm ganhado um grande espaço no desenvolvimento de formulações contendo fármacos com baixa solubilidade aquosa, sendo utilizadas como meios para a preparação de cápsulas, comprimidos ou ainda como produtos finais, na forma de grânulos. São definidas como misturas sólidas constituídas pelo fármaco hidrofóbico disperso em pelo menos um carreador hidrofílico. Tal fenômeno promove significativa redução no tamanho de partícula e aumento da porosidade da mesma, resultando em um aumento na área superficial, que por sua vez está relacionada com o aumento da solubilidade do fármaco e conseqüentemente de sua taxa de dissolução (ZHANG *et al.*, 2018; TRAN *et al.*, 2019). Podem ser obtidas através de diversas técnicas como fusão, evaporação do solvente, fusão/evaporação do solvente, malaxagem, spray-drying e fluido supercrítico. A técnica de obtenção das dispersões sólidas é selecionada de acordo com as características físico-químicas do fármaco, de modo a garantir a estabilidade e compatibilidade com demais excipientes da formulação. As técnicas mais utilizadas são a de fusão e evaporação do solvente, por serem mais simples e terem um custo reduzido, sendo a técnica de fusão mais vantajosa dentre elas, em função dos problemas de toxicidade ocupacional e ambiental decorrentes da utilização de solventes orgânicos (ROLIM, *et al.*, 2012; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Em um interessante estudo, Tajiri *et al.* (2015) avaliaram a utilidade do aparato USP 4 em fornecer perfis de dissolução discriminatórios da indometacina

a partir de matrizes de HPMC de liberação prolongada. Para isto, dispersões sólidas de indometacina, Ethocel<sup>®</sup> e HPMC foram preparadas na proporção de proporção 1:1:1, pelo método de evaporação do solvente, utilizando uma mistura de etanol e diclorometano. Dispersões sólidas com três faixas de tamanho de partícula foram obtidas (75 a 150  $\mu\text{m}$ , 150 a 250  $\mu\text{m}$  e 250 a 355  $\mu\text{m}$ ). Para a faixa de menor tamanho de partícula (75 a 150  $\mu\text{m}$ ), os ensaios de dissolução foram conduzidos em fluxos de 4, 12, 16 e 24 mL/min, utilizando água destilada como meio de dissolução, enquanto para as demais faixas os ensaios foram conduzidos com um fluxo de 16 mL/min. Os autores observaram a ausência de diferença significativa na porcentagem de liberação do fármaco quando fluxos de 16 e 24 mL/min foram empregados. Por outro lado, a variação do fluxo para valores menores que 16 mL/min produziu diferenças na velocidade de dissolução. Além disso, ao comparar o perfil de liberação do fármaco a partir de matrizes apresentando três diferentes faixas de tamanho de partícula, os autores evidenciaram, como esperado, uma relação inversamente proporcional entre velocidade de dissolução e tamanho de partícula. Os autores concluíram então que o método de dissolução usando o aparato USP 4 é vantajoso por permitir a realização de ensaios de dissolução de matrizes sólidas contendo fármacos poucos solúveis em água (TAJIRI *et al.*, 2015).

Letchmanan *et al* (2015) avaliaram o perfil de dissolução da artemisinina a partir de dispersões sólidas obtidas pela incorporação do fármaco nos canais de sílica mesoporosa pela técnica de *spray drying*. Para fins de comparação, os ensaios de dissolução foram conduzidos em aparato USP 4 e USP 2, em condições *sink*, em sistema aberto, e condições *non-sink*, respectivamente. Como esperado pelos autores, as formulações desenvolvidas a partir das dispersões sólidas apresentaram uma taxa maior de dissolução em comparação a sua forma cristalina em ambos aparatos. Para os ensaios realizados em condições *non-sink*, os autores esperavam que o fármaco não conseguisse manter-se em condições de supersaturação, havendo uma possível precipitação do mesmo. No entanto, obtiveram bom resultados para as formulações contendo as dispersões sólidas revestidas, não apresentando algum tipo de precipitação no meio.

Por fim, Mugheirbi *et al* (2017) prepararam esferas de ácido tartárico e celulose microcristalina contendo os fármacos itraconazol e posaconazol pela técnica de leiteo fluidizado. O estudo de dissolução foi conduzido em aparato USP 4 em modo aberto, utilizando fluido gástrico simulado (FaSSGF) e fluido intestinal simulado no estado alimentado (FaSSIF), como meios de dissolução. Neste estudo, os autores demonstraram que as propriedades do carreador afetam as características de dissolução do fármaco, sendo necessário a sua rigorosa seleção para assegurar a qualidade do produto.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de ensaios de dissolução é indispensável não apenas na pré formulação mas também no controle de qualidade do produto acabado, indicando a taxa e velocidade de absorção de um fármaco. O uso do aparato específico para cada tipo de ensaio é essencial para garantir resultados mais confiáveis.

A utilização do aparato USP IV como método de dissolução para fármacos com baixa solubilidade aquosa apresenta um rol de possibilidades visando condições mais fidedignas, no entanto ainda é uma técnica pouco explorada. Sendo na maioria dos casos substituída por outros aparatos como 1 e 2, apesar de fornecer melhores resultados para a dissolução de fármacos pouco solúveis. Dispõe de maior capacidade de discriminação dos perfis de dissolução quando comparada com os demais métodos. Possui um grande potencial, contudo, os métodos devem ser otimizados e validados para cada fármaco e forma farmacêutica.

A pequena quantidade de artigos encontrados na presente pesquisa, contribui para enfatizar a necessidade do desenvolvimento de novos trabalhos utilizando o aparato USP IV como método de dissolução para fármacos pouco solúveis, impactando na formulação de novos fármacos a partir de novas entidades químicas, ou ainda, a otimização de formulações já presentes no mercado.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H. **Dissolution, bioavailability and bioequivalence**. Easton: Mack Publishing Company, 1989. 554p.

AZAD, M.; SIEVENS-FIGUEROA, L.; DAVÉ, R. Fast release of liquid antisolvent precipitated fenofibrate at high drug loading from biocompatible thin films. **Advanced Powder Technology**. Newark, v. 29, n. 12, p. 2907-2919. Dec. 2018.

BHAKAY, A. *et al.* Incorporation of fenofibrate nanoparticles prepared by melt emulsification into polymeric films. **Journal of Pharmaceutical Innovation**. Newark, v. 11, n. 1, p. 53-63. Oct. 2015.

BOSELMMANN, S.; WILLIAMS III, R. Route-specific challenges in the delivery of poorly water-soluble drugs. In: WILLIAMS III, R.; WATTS, A.; MILLER, D. (Org.). **Formulating poorly water soluble drugs**. New York: Springer, 2012. cap. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância sanitária. RDC nº 37, de 03 de agosto de 2011. **Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e outras providências**.

EMARA, L. *et al.* The flow-through cell as an *in vitro* dissolution discriminative tool for evaluation of gliclazide solid dispersions. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**. Cairo, v. 7, n. 5, p. 70-77. May. 2017.

FOTAKI, N. Flow-through cell apparatus (USP Apparatus 4): Operation and features. **Dissolution Technologies**. Claverton Down, v. 18, n. 4, p. 46-49. Nov. 2011.

GOWTHAMARAJAN, K.; SINGH, S. Dissolution testing for poorly soluble drugs: A continuing perspective. **Dissolution Technologies**. Nilgiris, v. 17, n. 3, p. 24-32. Aug. 2010.

HILLERY, A. Drug delivery: The Basic Concepts. In: HILLERY, A.; LLOYD, A.; SWARBRICK, J. (Org.) **Drug delivery and targeting: For pharmacists and pharmaceutical scientists**. New York: Taylor & Francis, 2005. cap. 1.

KEVADIYA, B.; ZHANG, L.; DAVÉ, R. Sustained release of poorly water-soluble drug from hydrophilic polymeric film sandwiched between hydrophobic layers.

American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSchiTech. New Jersey, v. 139, n. 2, p. 2572-2584. Aug. 2018.

KRULL, S. *et al.* Polymer strip films as a robust, surfactant-free platform for delivery of 3 BCS class II drug nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**. Newark, v. 489, n. 1-2, p. 45-57. Jul. 2015.

KRULL, S. *et al.* Critical material attributes (CMAs) of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: I. Impact of plasticizer on film properties and dissolution. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. Newark, v. 92, p. 146-155. Sep. 2016.

KRULL, S. *et al.* Critical material attributes of strip films loaded with poorly water-soluble drug nanoparticles: II. Impact of polymer molecular weight. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. Newark, v. 106, n. 2, p. 619-628. Feb. 2017.

KRULL, S. *et al.* Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. Newark, v. 42, n. 7, p. 1073-1085. Nov. 2015.

LETCHMANAN, K. *et al.* Enhanced dissolution and stability of artemisinin by nano-confinement in ordered mesoporous SBA-15 particles. **Journal of Microencapsulation**. Singapore, v. 32, n. 4, p. 390-400. Jan. 2015.

MARTINS, C.; LOPES, W.; ANDRADE, J. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**. Salvador, v. 36. n. 8, p. 1248 - 1255. Jul. 2013.

MARQUES, M. Dissolução de Medicamentos. In: STORPITIS, Silvia *et al.* **Ciências Farmacêuticas: Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 96-107.

MERISKO-LIVERSIDGE, E.; LIVERSIDGE, G. Drug nanoparticles: Formulating poorly water-soluble compounds. **Toxicologic Pathology**. Pennsylvania, v. 36, n. 1 p. 43-48. Jan. 2008.

MUGHEIRBI, N. *et al.* A comparative study on the performance of inert and functionalized spheres coated with solid dispersions made of two structurally related antifungal drugs. **Molecular Pharmaceutics**. Dublin, v. 14, n. 1, p. 3718-3728. Sep. 2017.

PESSANHA, A. *et al.* Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Revista Brasileira de Farmácia**. Recife, v. 93, n. 2, p. 136-145. Abr. 2012.

PEZZINI, B. *et al.* Applications of USP apparatus 3 in assessing the *in vitro* release of solid dosage forms. **Brazilian Journal of Pharmaceutics Sciences**. v. 51, n. 2, p. 265-272. Apr./Jun. 2015.

REDDY, B.; KARUNAKAR, A. Biopharmaceutics classification system: A regulatory approach. **Dissolution Technologies**. Navi Mumbai, v. 18, n. 1, p. 31-37. Jan, 2011.

ROLIM, L. *et al.* Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Recife, v. 1, n. 33, p.17-25, Jan. 2012.

ROSA, M.; VILHENA, R. Dissolução Intrínseca: conceitos e aplicações na indústria farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 9, n. 1, p. 49-61. Jan. 2012

SANTOS, M.; COLNAGO, L. Validação de método quantitativo por RMN de <sup>1</sup>H para análises de formulações farmacêuticas. **Química Nova**. São Paulo, v. 36, n. 2, p. 1-7. Jun. 2013.

SAVJANI K., GAJJAR A., SAVJANI J. Drug solubility: importance and enhancement techniques. **International Scholarly Research Notices Pharmaceutics**. v. 2012, p. 1-10. Jul. 2012.

SHI, Y. *et al.* Application of a biphasic test for characterization of *in vitro* drug release of immediate release formulations of celecoxib and its relevance to *in vivo* absorption. **Molecular Pharmaceutics**. Ann Arbor, v. 7, n. 5, p. 1458-1465. Aug. 2010.

SIEVENS-FIGUEROA, L *et al.* Using USP I and USP IV for discriminating dissolution rates of nano- and microparticle-loaded pharmaceutical strip-films. **American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech**. Newark, v. 13, n. 4, p. 1473-1482. Oct. 2012.

SOTAX, Corporation. **CE 7 Smart. USP 4 flow through dissolution systems**. Hopkinton: Sotax Corporation, 2019.

SUSARLA, R. *et al.* Fast drying of biocompatible polymer films loaded with poorly water-soluble drug nano-particle via low temperature forced convection. **International Journal Of Pharmaceutics**. New Jersey, v. 455, n. 1-2, p. 93-103. Oct. 2013.

TAJIRI, T. *et al.* Developing dissolution testing methodologies for extended-release 2 oral dosage forms with supersaturating properties. Case example: Solid 3 dispersion matrix of indomethacin. **International Journal of Pharmaceutics**. Leiden, v. 490, n. 1-2, p. 368-374. May. 2015.

TRAN, P. *et al.* Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. **Pharmaceutics**. Korea, v. 11, n. 3, p. 2-26. Mar, 2019.

UNITED STATES. 39. ed. Rockville: **United States Pharmacopeial Convention**, 2016.

VANGANI, S. *et al.* Dissolution of poorly water-soluble drugs in biphasic media using USP 4 and fiber optic system. **Clinical Research and Regulatory Affairs**. California, v. 26, n. 1-2, p. 8-19. Jun. 2009.

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

YANG, J.; LEE, V. Oral Drug Delivery. In: HILLERY, A.; LLOYD, A.; SWARBRICK, J. **Drug Delivery and Targeting: for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists**. London: Taylor & Francis, 2005. Cap. 6.

ZHANG, Q. *et. al.* *In vitro* quantitative  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy and imaging studies of fluvastatin<sup>TM</sup> in Lescol<sup>®</sup> XL tablets in a USP-IV dissolution cell. **Journal of Controlled Release**. Cambridge, v. 156, n. 3 p. 345-354, Dec. 2011.

ZHANG, X. *et al.* Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. **Pharmaceutics**. Guangzhou, v. 10, n. 3, p. 1-33. Jun. 2018.