

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

STÉFANY SCALCO

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE
FUROSEMIDA

CURITIBA

2024

STÉFANY SCALCO

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE
FUROSEMIDA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina de Monografia (FAR004) do curso de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dra. Jaqueline Carneiro

Coorientador: Dr. Raul Edison Luna Lazo

CURITIBA

2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço de todo o coração à minha querida orientadora Prof^a Dra. Jaqueline Carneiro, que por todo o ano de 2024 esteve ao meu lado conduzindo este trabalho durante dias e noites, de domingo à domingo. Sem você isso não seria possível. Sou grata por toda sua paciência, pelas palavras de motivação e principalmente por acreditar em mim! Palavras são pequenas para expressar toda a gratidão e o carinho que tenho por você!

Agradeço a minha família, por sempre ser minha principal fonte de apoio e motivação. Em especial à minha mãe, Eliane Fioreze de Campos, por nunca medir esforços para me garantir acesso à educação e por sempre me ensinar o valor do conhecimento e do estudo. Dedico minha graduação a você, que foi a inspiração e a força que me impulsionaram a seguir em frente.

E, por fim, expresso todo o meu carinho aos meus amigos que estiveram comigo ao longo deste trajeto, tornando-o mais leve. Destaco, com imensa gratidão, minha grande amiga Anna Beatriz Abreu Ferraz, que esteve ao meu lado em todos os momentos (todos mesmo!), oferecendo sua amizade sincera e apoio incondicional.

“Quem sonha de dia tem consciência de muitas coisas que escapam a quem sonha só de noite.”
– Edgar Allan Poe

RESUMO

A furosemida, um diurético de alça usado para tratar edemas e hipertensão, enfrenta limitações de baixa biodisponibilidade oral, devido à sua baixa solubilidade e permeabilidade (Classe IV no Sistema de Classificação Biofarmacêutica). A tecnologia de dispersão sólida surge como uma abordagem promissora para melhorar a solubilidade de fármacos, ao dispersar o fármaco em uma matriz polimérica hidrofílica, favorecendo ainda sua amorfização. Essa transformação da estrutura cristalina para uma forma amorfa desordenada pode aumentar as taxas de dissolução e, assim, a biodisponibilidade do fármaco. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo melhorar a solubilidade da furosemida por meio da preparação de dispersões sólidas (DS) poliméricas usando polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) em concentrações variando de 0,1% a 1,0% na proporção fármaco-polímero 1:1. As dispersões sólidas foram preparadas utilizando spray dryer sob condições específicas: temperatura de entrada de 160°C, taxa de alimentação da bomba de 0,30 L/h e fluxo de ar de 30 L/min. O teor de fármaco incorporado nas DS foi determinado por espectroscopia na região do ultra-violeta (UV). As DS ainda foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia na região do infravermelho (DRIFT) e avaliadas quanto à solubilidade através do método da agitação orbital em frascos (shake flask). As micrografias obtidas evidenciaram a amorfização do fármaco e a formação de microestruturas (<10 µm) com morfologia esférica. A análise dos espectros de DRIFT indicou ausência de interações químicas entre o fármaco e os polímeros, fundamental para a preservação da identidade do fármaco. Os testes preliminares de solubilidade demonstraram um aumento na dissolução da furosemida ao longo do tempo. Dessa forma, sugere-se que a utilização da técnica de dispersão sólida é promissora para otimizar a solubilidade da furosemida e favorecer sua biodisponibilidade.

Palavras-Chave: Furosemida; Dispersão Sólida; Spray Drying.

ABSTRACT

Furosemide, a loop diuretic used to treat edema and hypertension, faces limitations of low oral bioavailability due to its poor solubility and permeability (Class IV in the Biopharmaceutical Classification System). Solid dispersion technology emerges as a promising approach to enhance drug solubility by dispersing the drug in a hydrophilic polymer matrix, also favoring its amorphization. This transformation from a crystalline to an amorphous, disordered form can increase dissolution rates and, consequently, the drug's bioavailability. In this context, the present study aimed to improve the solubility of furosemide by preparing polymeric solid dispersions (SDs) using polyvinylpyrrolidone K30 (PVP K30) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) at concentrations ranging from 0.1% to 1.0% with a drug-to-polymer ratio of 1:1. The solid dispersions were prepared using a spray dryer under specific conditions: an inlet temperature of 160°C, a pump feed rate of 0.30 L/h, and an airflow rate of 30 L/min. The drug content incorporated in the SDs was determined by ultraviolet (UV) spectroscopy. The SDs were further characterized by scanning electron microscopy (SEM), and infrared spectroscopy (DRIFT), and evaluated for solubility using the shake-flask method. The obtained micrographs revealed the amorphization of the drug and the formation of microstructures (<10 µm) with spherical morphology. DRIFT spectral analysis indicated the absence of chemical interactions between the drug and the polymers, crucial for preserving the drug's identity. Preliminary solubility tests demonstrated an increase in furosemide dissolution over time. Thus, the use of solid dispersion technology is suggested as a promising approach to optimize furosemide solubility and enhance its bioavailability.

Keywords: Furosemide; Solid Dispersion; Spray Drying.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	ESTRUTURA QUÍMICA DA FUROSEMIDA.....	18
FIGURA 2-	ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR) DOS POLIMORFOS I, II E III DA FUROSEMIDA.....	19
FIGURA 3-	DIAGRAMA DE UM EQUIPAMENTO SPRAY DRYER.....	25
FIGURA 4-	ESTRUTURA MOLECULAR DA CELULOSE.....	26
FIGURA 5-	ESTRUTURA MOLECULAR DA HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC).....	27
FIGURA 6-	CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA DOSEAMENTO DA FUROSEMIDA.....	32
FIGURA 7-	REPRESENTAÇÃO ESPACIAL DOS EIXOS DE DIFERENTES TIPOS DE CRISTAIS.....	35
FIGURA 8-	MICROGRAFIAS DA FUROSEMIDA (a) E DA AMOSTRA FURSD (b) OBTIDAS COM AUMENTO DE 15.000x.....	35
FIGURA 9-	MICROGRAFIAS DAS AMOSTRAS HPMC01 (a), HPMC025 (b), PVP025 (c), PVP05 (d) e PVP1 (e) OBTIDAS COM AUMENTO DE 15.000x.....	36
FIGURA 10-	ESPECTRO DE DRIFT OBTIDO PARA A FUROSEMIDA COM DESTAQUE PARA A REGIÃO DE CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFO.....	38
FIGURA 11-	ESPECTROS DE DRIFT OBTIDOS PARA AS DS, MATERIAIS DE PARTIDA E MISTURAS FÍSICAS.....	39
FIGURA 12-	CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA CONCENTRAÇÃO DE FUROSEMIDA NO MÉTODO DE SHAKE FLASK.....	40
FIGURA 13-	QUANTIDADE DE FUROSEMIDA SOLUBILIZADA AO	

DECORRER DO TEMPO.....	41
------------------------	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1-	CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS DE ACORDO COM O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO (SCB).....	21
QUADRO 2-	TERMOS DESCRITIVOS DE SOLUBILIDADE.....	22
QUADRO 3-	TÉCNICAS UTILIZADAS PARA CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS.....	28

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	PROPORÇÕES FÁRMACO-POLÍMERO E RENDIMENTOS APÓS SPRAY DRYING.....	31
TABELA 2-	TEOR DE FUROSEMIDA INCORPORADA NAS DISPERSÕES SÓLIDAS.....	33
TABELA 3-	FUROSEMIDA SOLÚVEL AO DECORRER DO TEMPO.....	40

LISTA DE SIGLAS

BET	Ensaio de Área Superficial
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
C _{max}	Concentração Máxima
CMC	Carboximetilcelulose
CME	Centro de Microscopia Eletrônica
DRIFT	Espectroscopia de Reflexão Difusa no Infravermelho com Transformada de Fourier
DS	Dispersão Sólida
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
EG	Eficiência Global
EMEA	<i>European Medicines Agency</i>
FUR	Furosemida
FURSD	Furosemida spray-dried
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier
HPC	Hidroxipropilcelulose
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
HPMC01	Dispersão Sólida de Furosemida com HPMC 0,1%
HPMC025	Dispersão Sólida de Furosemida com HPMC 0,25%
HPMCAS	Acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo

MC	Metilcelulose
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MIR	<i>Medium Infrared</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDRX	<i>Powder X-Ray Diffraction</i>
PEG	Polietilenoglicol
PVA	Álcool Polivinílico
PVP	Polivinilpirrolidona
PVP025	Dispersão Sólida de Furosemida com PVP K30 0,25%
PVP05	Dispersão Sólida de Furosemida com PVP K30 0,5%
PVP1	Dispersão Sólida de Furosemida com PVP K30 1%
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutico
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3.1 FUROSEMIDA.....	18
3.1.1 Aspectos Físico-Químicos.....	18
3.1.2 Aspectos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos.....	20
3.2 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO (SCB).....	20
3.2.1 Solubilidade.....	22
3.3 DISPERSÕES SÓLIDAS.....	23
3.3.1 Métodos de Preparação de Dispersões Sólidas.....	24
3.3.2 Spray Drying.....	24
3.4 POLÍMEROS.....	25
3.4.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	26
3.4.1 Polivinilpirrolidona (PVP).....	27
3.5 CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS.....	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	28
4.1 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS (DS).....	28
4.2 TEOR DE FÁRMACO.....	29
4.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA.....	29
4.4 ESPECTROSCOPIA DE REFLEXÃO DIFUSA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER.....	30
4.5 AGITAÇÃO ORBITAL EM FRASCOS (SHAKE FLASK).....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
5.1 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS.....	31
5.2 TEOR DE FÁRMACO.....	32
5.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	34

5.4 ESPECTROSCOPIA DE REFLEXÃO DIFUSA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (DRIFT).....	37
5.5 AGITAÇÃO ORBITAL EM FRASCOS (SHAKE FLASK).....	39
6 CONCLUSÃO.....	42
7 REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é caracterizada pela elevação da pressão arterial acima de 140/90 mmHg e afeta cerca de 1,28 bilhão de adultos com idades entre 30 e 79 anos em todo o mundo. A prevalência desta doença está aumentando devido ao maior consumo de alimentos industrializados, hábitos de vida sedentários promovidos pela tecnologia e ao crescente estresse cotidiano. Dentre os fármacos disponíveis utilizados para controle e tratamento desta condição está a furosemida, um diurético de alça que pode ser utilizado sozinho ou em associação com outros anti-hipertensivos (WHO, 2023; OPAS, 2023; DIAS; NETO; MARTINS, 2004).

A furosemida é um fármaco que possui rápida ação diurética, sendo amplamente utilizada para tratamento e controle de hipertensão leve e moderada, insuficiência cardíaca congestiva e de edemas de origem cardíaca, renal e hepática. Sendo um diurético de alça, atua na inibição da reabsorção de eletrólitos na membrana luminal das células do ramo ascendente da alça de Henle e, conseqüentemente inibindo a reabsorção de água ocasionando uma diurese profunda. No Brasil, medicamentos contendo furosemida como insumo farmacêutico ativo (IFA) são comercializados na forma de comprimido, cápsula e solução injetável (DIAS; NETO; MARTINS, 2004).

Este fármaco pertence a classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a qual engloba compostos de baixa solubilidade em água e baixa permeabilidade, dois dos principais fatores que influenciam diretamente a biodisponibilidade do fármaco. A absorção intestinal menos eficiente da furosemida implica em uma biodisponibilidade entre 50 e 70% (LIPKA; AMIDON, 1999).

Quanto maior a biodisponibilidade de um fármaco, maior a quantidade de ativo que alcança a circulação sistêmica do paciente, favorecendo sua ação terapêutica. A velocidade de absorção de um ativo, determinante para sua biodisponibilidade, depende de sua concentração em forma absorvível, que é influenciada por fatores físico-químicos como a solubilidade, a formação de complexos e a adsorção do princípio ativo. O incremento da solubilidade, a redução do tamanho de partícula e a modificação da morfologia dos IFAs demonstram potencial de alterar a velocidade de absorção, bem como aumentar a biodisponibilidade dos mesmos (AULTON, 2005).

Nesse contexto, a dispersão sólida (DS) é um sistema de liberação

alternativo para a maximização da solubilidade de fármacos pouco solúveis ou insolúveis a partir da redução do tamanho e aumento da superfície de contato de partículas com o solvente (PEDREIRO, 2012). Em uma DS, um soluto sólido (fármaco) encontra-se disperso em um carreador hidrofílico inerte (LIU et al., 2000). Diante disto, o presente trabalho tem por objetivo obter e caracterizar dispersões sólidas de furosemida obtidas através do método de *spray Drying*, utilizando os polímeros hidroxipropil-metil-celulose (HPMC) e Polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) como carreadores.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar dispersões sólidas de furosemida obtidas a partir de diferentes polímeros pelo método de spray drying e avaliar seu impacto na solubilidade do fármaco.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Produzir dispersões sólidas de furosemida com hidroxipropil-metil-celulose (HPMC) e polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) através de spray drying;
- Avaliar o teor de fármaco nas dispersões obtidas;
- Caracterizar as dispersões sólidas quanto a morfologia através de Microscopia eletrônica de varredura (MEV);
- Caracterizar quimicamente as dispersões sólidas através de Espectroscopia de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFT);
- Caracterizar as dispersões sólidas obtidas quanto a solubilidade pelo método da agitação orbital em frascos (shake flask).

3 REVISÃO DE LITERATURA

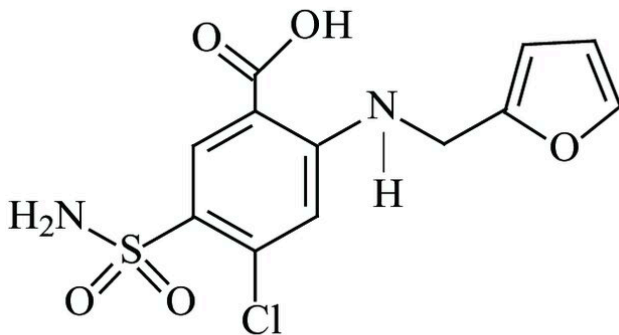
3.1 FUROSEMIDA

A furosemida é um diurético de alça e pertencente ao grupo das sulfonamidas derivadas do ácido antranílico pertencente à classe IV da classificação biofarmacêutica. Diuréticos de alça são amplamente utilizados em combinação com outras classes de diuréticos no tratamento de sobrecarga de sal e água associada a edemas agudo de pulmão, insuficiência cardíaca crônica, cirrose hepática complicada por ascite, síndrome nefrótica e insuficiência renal. Também é utilizada sozinha ou em combinação no tratamento de hipertensão arterial complicada por comprometimento renal e no tratamento de hipercalcemia após reposição do volume plasmático por solução intravenosa de NaCl (RITTER et al., 2022; GRANERO et al. 2010).

3.1.1 Aspectos Físico-Químicos

O ácido 4-cloro-2-(2-furilmetilamino)-5-sulfamoil-benzóico é o nome IUPAC correspondente à furosemida (CAS 54-31-9). Possui estrutura molecular $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ (Figura 1) e massa molecular de 330,74 g/mol. Sua molécula é um ácido fraco a qual possui constante de dissociação (pKa) 3,8. Apresenta-se sob a forma de um pó cristalino branco a levemente amarelado e inodoro (PUBCHEM, 2024).

FIGURA 1: ESTRUTURA QUÍMICA DA FUROSEMIDA.

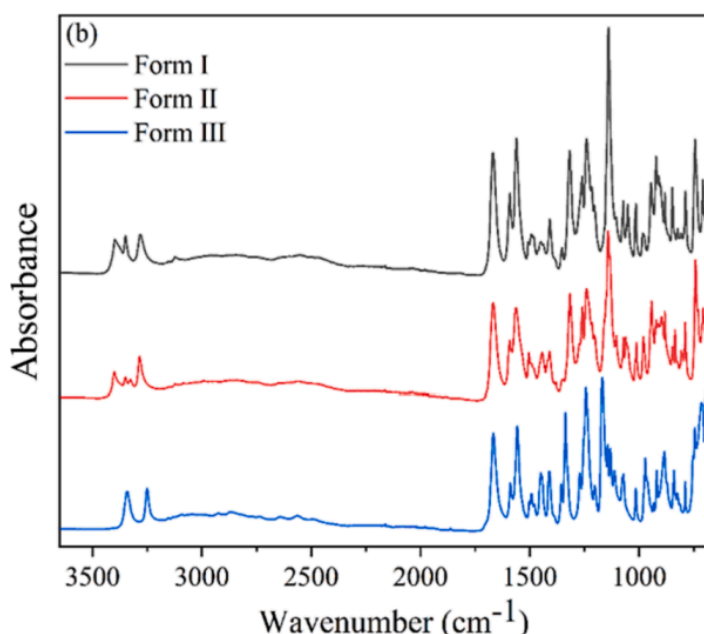


FONTE: Neto; Pacheco; Semaan (2017).

São conhecidos sete polimorfos da furosemida, sendo 1 forma amorfa, 4 polimorfos cristalinos (I, II, III e IV, os quais são obtidos pela recristalização em etanol, n-butanol e acetona) e 2 solvatos (um com dimetilsulfeto e outro com dioxano) (LATOSINSKA, 2006).

Os polimorfos cristalinos I, II e III da furosemida podem ser distinguidos por suas bandas de absorção na região do infravermelho (Figura 2). O não aparecimento de uma banda na região de 3400 cm^{-1} , a qual é resultante da vibração da sulfonamida N–H, evidencia a presença do polimorfo III. Para as outras formas, ocorre um estiramento nesta região; entretanto a banda da sulfonamida N–H encontra-se em comprimentos de onda diferentes, sendo entre $3397,8\text{ cm}^{-1}$ e $3281,8\text{ cm}^{-1}$ para o polimorfo I e entre $3400,6\text{ cm}^{-1}$ e $3285,1\text{ cm}^{-1}$ para o polimorfo II. Este deslocamento ocorre devido às diferenças intermoleculares entre as moléculas de furosemida e as diferentes conformações das formas polimorfas (WANG et al., 2023).

FIGURA 2: ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR) DOS POLIMORFOS I, II E III DA FUROSEMIDA.



FONTE: Wang et al. (2023).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6^a edição (2019) a furosemida é praticamente insolúvel em água (menos de 0,1 mg/mL), solúvel em álcool metílico, moderadamente solúvel em álcool etílico e facilmente solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos. Sua baixa solubilidade em água é atribuída à presença de

fortes ligações de hidrogênio inter e intra moleculares no estado cristalino, a qual desfavorece a solvatação do fármaco pela água, prejudicando sua hidratação (BEYERS et al., 2000).

Temperatura e umidade são parâmetros que podem levar à instabilidade do fármaco, ocasionando uma reorganização das moléculas cristalinas. Da mesma forma, a exposição à luz pode acelerar reações de oxidação, hidrólise e decloração da molécula, sendo o fármaco denominado fotossensível (GARNERO; CHATTAH; LONGHI, 2016).

3.1.2 Aspectos Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos

Estudos relatam a biodisponibilidade da furosemida variando entre 50 e 70%. As concentrações máximas no soro (C_{max}) são encontradas variando entre 60 e 90 minutos, e níveis abaixo do limite de detecção entre 3 e 4 horas após sua administração. A taxa de absorção é irregular e possui grandes variações por fatores fisiológicos do indivíduo e por fatores relacionados ao fármaco, como sua baixa solubilidade e permeabilidade (GRANERO et al., 2010).

Diuréticos de alça atuam na estrutura renal sobre o ramo ascendente espesso da alça de Henle, inibindo o transportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ na membrana luminal ou seja, inibindo a reabsorção de eletrólitos e conseqüentemente reduzindo a reabsorção de água, estes fármacos também possuem ações vasculares vasodilatadoras, que parecem estar relacionadas com a diminuição da retenção de sódio e aumento da síntese de prostaglandinas, entretanto seu mecanismo não é inteiramente compreendido (RITTER et al, 2022; DIAS; NETO; MARTINS, 2004).

3.2 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO (SCB)

O sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) foi proposto por Amidon e colaboradores em 1995, baseando-se em fatores que regulam a absorção dos fármacos como a solubilidade e a permeabilidade. Esta classificação separa os fármacos em quatro classes, sendo a classe I: fármacos com alta solubilidade e alta permeabilidade; classe II: fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade; classe III: alta solubilidade e baixa permeabilidade; e classe IV: fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade (Quadro 1). Uma substância é considerada

como altamente permeável quando a absorção da dose administrada é determinada em 90% ou mais. E para a determinação de substâncias altamente solúveis, sua maior dose deve ser solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso em um intervalo de pH de 1 a 7,5, a 37°C (AMIDON et al, 1995; KAWABATA et al., 2011).

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS DE ACORDO COM O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICO (SCB).

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

FONTE: Adaptado de Amidon et al. (1995).

Este sistema demonstra que a absorção dos fármacos está diretamente relacionada com a solubilidade aquosa e a permeabilidade intestinal dos mesmos. Lembrando que fármacos que atuam diretamente no sistema gastrointestinal, como laxantes e antiácidos, não enquadram-se nesta classificação (AMIDON et al, 1995).

O SCB possui papel importante no desenvolvimento de medicamentos, simplificando a isenção de estudos de bioequivalência *in vivo* quando as agências regulatórias reconhecem o fármaco como classe I, desde que apresente taxa de dissolução rápida. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estendeu esta isenção para alguns fármacos de classes II e III com propriedades ácidas fracas, e a *European Medicines Agency* (EMA) ampliou a bioisenção para insumos farmacêuticos ativos de classe III. Além desta vantagem, o SCB também auxilia no aprimoramento de estratégias no desenvolvimento de estágios iniciais de novos produtos farmacêuticos. Fármacos de classes I e III apresentam menor dificuldade no desenvolvimento de formulações comparados à fármacos de classe II e IV, os quais dependem de mais estudos para que o fármaco torne-se biodisponível (BENET, 2013; KAWABATA et al., 2011).

3.2.1 Solubilidade

Uma solução é a mistura de dois ou mais componentes para a formação de uma fase única e homogênea. A solubilidade de uma substância pode ser definida pela quantidade desta que passa para a solução quando estabelece-se um equilíbrio entre a solução e o excesso da substância, em uma solução dita saturada (AULTON, 2005). A Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) determina termos descritivos para classificação dos fármacos a partir da expressão de concentrações de ‘partes’ de um soluto dissolvido (1 grama) em um número de ‘partes’ da solução à 25°C (volume em mL) (Quadro 2).

Algumas propriedades físico-químicas dos fármacos são capazes de afetar sua solubilidade, como por exemplo: a temperatura, modificações cristalinas, o pH do meio e o tamanho de partícula do sólido. Para a otimização da solubilidade a partir destes parâmetros pode-se aumentar a temperatura do meio, a transformação de um pó cristalino para um pó amorfo ou apenas transformá-lo em uma diferente forma cristalina (pós polimorfos), reduzir o pH do meio a fim de aumentar a proporção de moléculas ionizadas para ácidos fracos e seus sais ou aumentar o pH do meio para diminuir a proporção de moléculas ionizadas para bases fracas e seus sais, realizar a redução do tamanho de partículas por técnicas como a de micronização e a formação de nanocristais (AULTON, 2005; KAWABATA et al., 2011).

QUADRO 2: TERMOS DESCRITIVOS DE SOLUBILIDADE.

Termo Descritivo	Volume Aproximados de Solvente (mL) por Grama de Substância
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Moderadamente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10000 partes

FONTE: Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019).

3.3 DISPERSÕES SÓLIDAS

O aumento da biodisponibilidade em fármacos pouco solúveis ou insolúveis é um dos grandes desafios enfrentados para o desenvolvimento de novos medicamentos. Sekiguchi e Obi (1961) desenvolveram um método para suprir esta demanda e realizar a melhora da solubilidade e, por consequência, da biodisponibilidade de fármacos. Este método nomeado de "Dispersão Sólida" envolve a solubilização de um fármaco e um polímero inerte em um solvente comum. Após a eliminação do solvente, o fármaco estará disperso em uma matriz polimérica. Esta técnica envolve a redução do tamanho de partícula e modificação da morfologia do fármaco, o que está envolvido com um possível aumento da solubilidade do mesmo. Atualmente, devido a esta promessa de aumento da solubilidade e, por consequência, da absorção e da biodisponibilidade de fármacos, esta técnica vem sendo alvo de pesquisas recentes na área de tecnologia farmacêutica (PEDREIRO, 2012).

Como citado anteriormente, a transformação de um pó cristalino para um pó amorfo pode auxiliar no incremento da solubilidade do mesmo. Segundo Lavra (2016), a diferença de solubilidade entre uma forma cristalina e uma forma amorfa pode variar em uma escala de 1 a 1000 vezes. Entretanto, o estado amorfo possui maior energia e por consequência disso, maior instabilidade, o que poderá levar a uma grande instabilidade e tendência a retornar para o estado cristalino, o qual é mais estável. Um dos papéis da dispersão sólida é a transformação do IFA em amorfo e também preservá-lo, através de uma associação que estabilizará a forma amorfa dispersa em uma matriz.

Outro fator de grande importância no aprimoramento da solubilidade de um composto sólido é a área superficial do mesmo, que pode ser modificada em DS. Para redução da área superficial são realizadas técnicas de redução do tamanho de partícula do sólido, sendo o aumento da solubilidade diretamente proporcional ao tamanho da partícula. Estas técnicas devem ser empregadas para sólidos com boa molhabilidade, pois sua efetividade depende do fluido entrar em contato com toda a superfície de contato da partícula. Estudos demonstram que partículas de 3 - 5 μm demonstraram resultados satisfatórios no aumento da solubilidade da griseofulvina, um fármaco de classe II segundo o SCB (HORTER; DRESSMAN, 2001).

3.3.1 Métodos de Preparação de Dispersões Sólidas

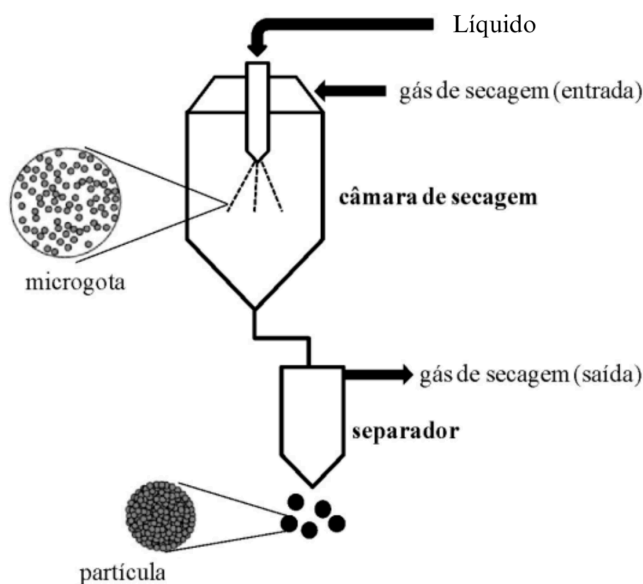
Diferentes métodos de preparação de dispersões sólidas podem ser utilizados, como o método de fusão, onde a mistura do fármaco e carreador é aquecida a uma temperatura superior a de fusão dos insumos até a completa fusão de ambos. Neste ponto haverá uma incorporação do fármaco no carreador, e após um rápido e rigoroso resfriamento ocorrerá a solidificação da mistura e a massa resultante é triturada, pulverizada e peneirada. Para esta técnica, deve-se atentar às substâncias que podem ser perdidas durante um aquecimento intenso (CHIOU; RIEGELMAN, 1971). Para fármacos termolábeis, deve-se evitar o método de fusão devido às altas temperaturas e optar pelo método de evaporação do solvente, no qual deve ocorrer a dissolução da mistura de fármaco e carreador em um solvente orgânico em comum e em seguida a remoção deste solvente através da evaporação do mesmo (SERAJUDDIN, 1999).

Outro método de obtenção de DS é a evaporação do solvente, no qual o fármaco e o carreador são dispersos em um solvente comum. Para a eliminação do solvente podem ser empregadas diversas técnicas como por exemplo: evaporação, por spray drying; sublimação, por freeze-drying (ou liofilização); ou separação por utilização de fluido supercrítico (PAUDEL, 2013).

3.3.2 Spray Drying

Spray drying é uma técnica para transformação de substâncias no estado líquido em partículas sólidas através do calor. O processo envolve cinco passos sendo eles: concentração, atomização, contato da gota com o ar, secagem das gotas e separação. Antes da introdução da matéria-prima no spray-dryer ela é normalmente concentrada e após sua inserção no equipamento inicia-se o estágio de atomização, onde são criadas as condições ideais para a evaporação do produto. Na câmara de secagem, a gota que sai do atomizador entra em contato com o ar contendo gás quente, o que resulta na evaporação de cerca de 95% do solvente contido na gota em segundos. Por fim, ocorre a separação da partícula e extrusão a partir de um ciclone. Filtros e purificadores podem ser utilizados nesta etapa para garantir a qualidade da amostra (Figura 3) (PATEL et al., 2009).

FIGURA 3: DIAGRAMA DE UM EQUIPAMENTO SPRAY DRYER.



FONTE: Adaptado de Nazario e Lanças (2013).

A atomização da solução através do spray dryer requer atenção à parâmetros de processo como a temperatura da solução de entrada, a vazão e temperatura do gás utilizado, a vazão de alimentação, a seleção do tamanho e tipo de bico do atomizador utilizado, e à parâmetros da formulação, como a composição dos insumos utilizados, tipo de solvente e a viscosidade da solução de alimentação (PAUDEL, 2013).

3.4 POLÍMEROS

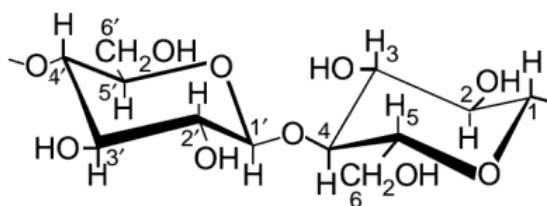
Podem ser empregados diversos polímeros como carreadores em uma dispersão sólida. Os polímeros mais utilizados são os de natureza hidrofílica, os quais mostram-se mais eficazes principalmente quando o fármaco utilizado possui caráter hidrofóbico. Em dispersões com matrizes hidrofílicas ocorrem as etapas de hidratação e intumescimento do sólido para, na sequência, ocorrer a liberação do fármaco por difusão. Ainda, é possível a ocorrência de mecanismo de erosão associado (MARANI, 2015; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). Dentre os polímeros que podem ser utilizados, podemos classificá-los em sintéticos, como a polivinilpirrolidona (PVP), o polietilenoglicol (PEG) e o álcool polivinílico (PVA); e em naturais, os quais podem ser subclassificados em derivados da celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose

(HPMCAS) e a hidroxipropilcelulose (HPC), e os não-celulósicos, como o agar-agar, alginatos, gomas e quitosana (LAVRA, 2016; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

3.4.1 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

A celulose é uma substância orgânica encontrada em abundância na natureza, sendo um polímero de cadeia linear com ligações glicosídicas em posições β . A modificação da celulose pode ocorrer por meio da substituição dos grupos hidroxilas nas posições 2,3 e/ou 6 (Figura 4), que resultará na formação de polímeros semissintéticos como a metilcelulose (MC), a carboximetilcelulose (CMC) e a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Estes derivados apresentam permeabilidade, propriedades mecânicas e a solubilidade aprimoradas a depender do grau de substituição, do tipo de grupo funcional e do tamanho da cadeia do polímero (KAMIDE, 2005; OSORIO et al., 2011; CHEN; ZHANG; ZHAO, 2015).

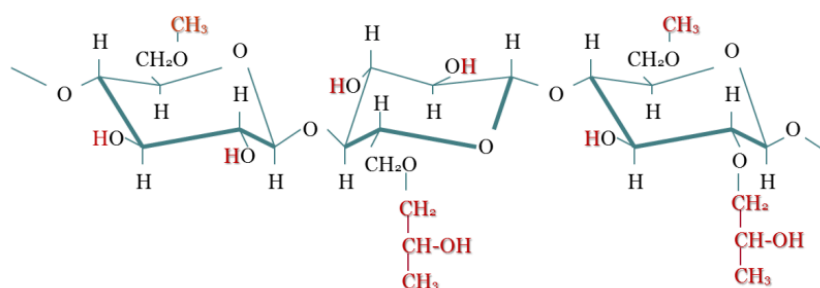
FIGURA 4: ESTRUTURA MOLECULAR DA CELULOSE.



FONTE: Kamide (2005).

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um éter de celulose obtido através da derivatização da celulose utilizando cloreto de metila e óxido de propileno (Figura 5). Sua polaridade dependerá da quantidade de grupos metila (apolares) e hidroxipropil (polares) inseridos em sua cadeia. Em geral, este polímero possui características majoritariamente hidrofílicas, e atua como retentor da água, modificador reológico, aditivo alimentar e como excipiente na indústria farmacêutica auxiliando na liberação controlada (MARANI, 2015; PEKEL et al., 2004).

FIGURA 5: ESTRUTURA MOLECULAR DA HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC).



FONTE: Marani (2015).

3.4.1 Polivinilpirrolidona (PVP)

A polivinilpirrolidona (PVP) ou também conhecida como povidona, é um polímero hidrofílico de estrutura amorfa e origem sintética. A povidona é classificada de acordo com sua massa molecular e sua capacidade de promover viscosidade, visto que quanto maior essa massa maior a viscosidade promovida. Sua classificação é expressa como “K”, que pode variar de 10 a 120. Povidonas que apresentam valor de K menor ou igual a 30 são produzidas a partir de um processo de spray drying, e as de K maior ou igual a 90 são produzidas por drum drying (BLOCK, 2007).

Este polímero é empregado em indústrias farmacêuticas como solubilizante em soluções orais e parenterais, bem como tem se mostrado um potencial promotor de dissolução de fármacos pouco solúveis ou insolúveis (PAUDEL, 2013).

3.5 CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS

O preparo de DS envolve parâmetros que requerem atenção para a formação de matrizes eficientes. Para obter um detalhamento de características estruturais e acompanhamento de suas propriedades funcionais, como a solubilidade, devem ser realizadas técnicas de caracterização (LAVRA, 2016). Na literatura, são descritas diversas técnicas para caracterização de DS, as quais são expressas e classificadas pela característica que deseja-se avaliar (Quadro 3).

QUADRO 3: TÉCNICAS UTILIZADAS PARA CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS.

Morfologia e Características Físicas	Microscopia Eletrônica por Varredura (MEV)
	Ensaio de Área Superficial (BET)
	Granulometria
Interações Fármaco-Polímero	Espectroscopia FTIR
	Espectroscopia DRIFT
	Espectroscopia RAMAN
	Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)
	Difração de Raios-X (PDRX)
	Ressonância Nuclear Magnética (RNM)
Incremento de Solubilidade e Dissolução	Agitação orbital em frascos (<i>Shake flask</i>)
	Ensaio de dissolução
	Tempo de molhabilidade
Estabilidade	Estudos de estabilidade acelerada

FONTE: Autoria Própria (2024)

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS (DS)

Para o preparo das DS foram utilizados os carreadores hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) da MC Química, e a polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) da IMCD Brasil. A furosemida utilizada foi obtida da LEPUGE Insumos Farmacêuticos.

A obtenção da DS foi conduzida pelo método de spray drying. Para isto, foram preparadas dispersões aquosas de 1 Litro contendo o polímero e o fármaco na proporção 1:1 em diferentes concentrações. Foram realizadas concentrações de 0,1% e 0,25% para o HPMC e 0,25%, 0,5% e 1% para o PVP. O pH das dispersões

foi ajustado para pH 10 utilizando hidróxido de sódio 0,1 M. Para a completa dissolução do fármaco e dispersão do polímero, a mistura resultante foi mantida em agitador magnético por 24 horas. Também foi preparada uma solução aquosa contendo furosemida 0,25%, sem a presença de polímeros, nas mesmas condições descritas anteriormente.

Após o preparo das dispersões, seguiu-se com a secagem do solvente em spray dryer LabMaq MSD 1.0. Os parâmetros do equipamento foram ajustados para operar em 160°C, na velocidade de injeção de ar 0,30 m³/min e vazão da bomba peristáltica 30 mL/min.

4.2 TEOR DE FÁRMACO

Inicialmente foi preparada uma curva de calibração do fármaco por espectroscopia na região do ultravioleta (UV), em 271 nm, utilizando espectrofotômetro da Shimadzu (UV-1800). A curva foi preparada a partir de solução-mãe de furosemida de 100 µg/mL em hidróxido de sódio 0,1 M. Seguiu-se a diluição até concentrações entre 0,1 e 3,5 µg/mL. Os resultados foram expressos em gráfico de dispersão para obtenção da equação da reta.

Para determinar o teor de furosemida em cada uma das DS obtidas, foram preparadas soluções das amostras a uma concentração de 2,5 µg/mL em solução de hidróxido de sódio 0,1 M. Em seguida, suas absorvâncias foram medidas em espectrofotômetro UV a 271 nm. Essas absorvâncias foram utilizadas para calcular a concentração de furosemida em cada amostra, aplicando a equação da reta obtida a partir da curva de calibração. Os resultados foram expressos como a porcentagem de furosemida incorporada após o processo de spray drying.

4.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

As imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram obtidas no Centro de Microscopia Eletrônica (CME) da Universidade Federal do Paraná, utilizando o microscópio eletrônico de varredura MIRA TESCAN de 3ª geração. A análise do tamanho das partículas foi realizada com o software ImageJ, onde foram medidas as partículas de dois campos distintos. Os resultados foram expressos em termos de média ± desvio padrão.

4.4 ESPECTROSCOPIA DE REFLEXÃO DIFUSA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER

As matérias-primas iniciais, assim como as DS, foram analisadas na região do infravermelho médio (MIR) utilizando a técnica de Espectroscopia de Reflexão Difusa no Infravermelho com Transformada de Fourier (DRIFT). O equipamento Alpha II em módulo DRIFT da Bruker foi configurado para realizar 32 varreduras (scans), obtendo espectros na faixa de 1000 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

4.5 AGITAÇÃO ORBITAL EM FRASCOS (SHAKE FLASK)

Para análise da solubilidade das amostras foi utilizado o método de Agitação Orbital em Frascos, ou Shake Flask, de acordo com o descrito pela *United States Pharmacopeia* (USP). O excesso de solubilidade estimada foi calculado de acordo com a solubilidade teórica da furosemida (PubChem), adicionando-se 1 mg/mL de excesso. Uma solução de saliva simulada foi preparada contendo cloreto de sódio (0,06%), fosfato de potássio monobásico (0,07%) e fosfato de sódio tribásico dodecahidratado (0,09%), em pH 7,3. Esta solução foi utilizada como solvente para obtenção de resultados da solubilidade do fármaco.

As condições de ensaio foram de agitação a 70 rpm, a 37°C , por 24 horas. Nos tempos 30 minutos, 2, 6, 8 e 24 horas, alíquotas de 1 mL foram retiradas para posterior quantificação de fármaco. Após cada retirada, 1 mL de saliva simulada foi repostado ao meio e as alíquotas foram filtradas em filtro de $0,22\text{ }\mu\text{m}$.

Para a determinação das concentrações de furosemida solúvel, foi preparada uma curva de calibração do fármaco por espectroscopia na região do ultravioleta (UV), em 271 nm, utilizando espectrofotômetro da Shimadzu, modelo UV-1800. A nova curva foi preparada a partir de uma solução-mãe de furosemida de $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ em saliva simulada. A partir desta solução-mãe foram preparadas diluições com concentrações entre 1 a $6\text{ }\mu\text{g/mL}$. Os resultados foram expressos em gráfico de dispersão para obtenção da equação da reta. A partir da equação obtida, foi possível determinar a concentração de fármaco solúvel em cada uma das alíquotas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

As DS foram obtidas utilizando diferentes proporções de fármaco e polímeros. Os rendimentos em massa (g) e percentual, com relação ao montante de sólido inicial, podem ser observados na Tabela 1.

TABELA 1: PROPORÇÕES FÁRMACO-POLÍMERO E RENDIMENTOS APÓS SPRAY DRYING.

Identificação	Furosemida (%)	HPMC (%)	PVP (%)	Rendimento (g)	Rendimento (%)
FURSD	0,25	-	-	0,71	28
HPMC01	0,1	0,1	-	0,05	5
HPMC025	0,25	0,25	-	0,15	6
PVP025	0,25	-	0,25	0,44	18
PVP05	0,5	-	0,5	1,24	25
PVP1	1,0	-	1,0	2,57	26

FONTE: Autoria própria (2024)

A obtenção de DS por spray dryer tem como limitação um baixo rendimento (SINGH et al, 2013). Mandic e colaboradores (2021), estabelecem que um processo de alta recuperação é aquele com rendimento maior ou igual a 75%. Em seu trabalho, após aplicação de fatores de aprimoramento de rendimento de processos de spray drying, obteve-se resultados entre 55 a 85%. Já Ziaee e colaboradores (2017), obtiveram rendimentos entre 20-91%, e justificaram a grande variabilidade pela proporção fármaco-excipientes, sendo a proporção 1:4 a que gerou os melhores resultados.

Perdas de rendimento acontecem porque o processo de secagem por spray drying envolve diversas fontes de perdas de rendimento, que afetam a quantidade final de material recuperado. Estas perdas podem ocorrer em diversas etapas do processo, como a adesão da amostra nas paredes da câmara, e a baixa eficiência do ciclone em coletar partículas finas. Outro fator a ser considerado é a viscosidade

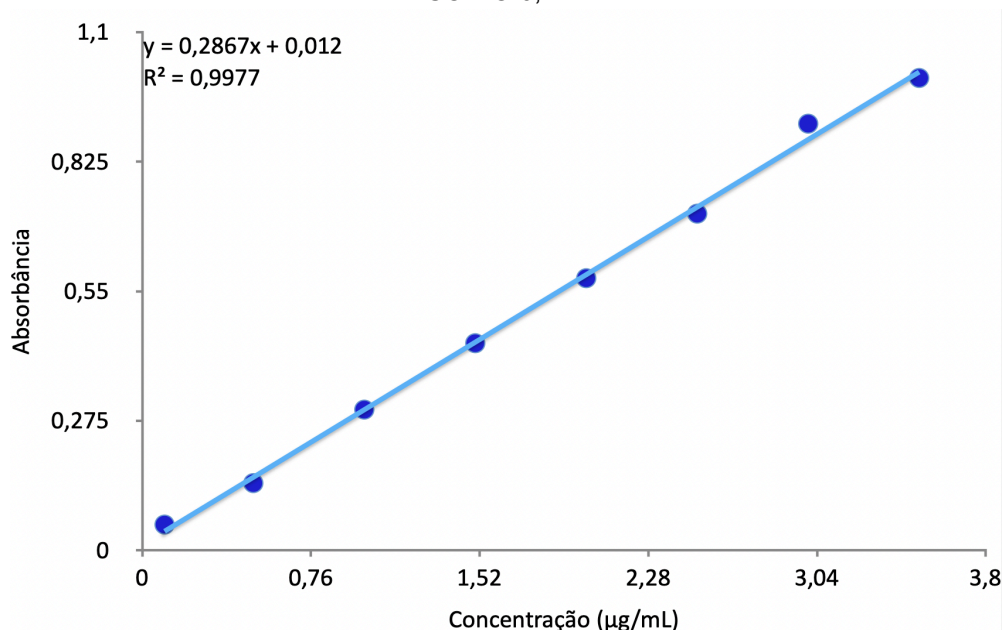
da formulação, pois elevadas viscosidades impedem a formação adequada de gotas durante a atomização das partículas (MAA et al., 2000; SOARES, 2002).

Os baixos rendimentos obtidos para as DS deste trabalho (5-26%) foram atribuídos e essas perdas, comuns aos processo em questão. Observa-se uma maior recuperação da furosemida dispersa com o polímero PVP K30, em todas as concentrações, quando comparado com as dispersões de HPMC. O preparo de dispersões contendo o polímero HPMC mostrou-se desafiador, especialmente quando utilizado em maiores concentrações, devido a sua maior viscosidade e maior dificuldade em solubilizar o fármaco neste meio. As soluções de maior viscosidade levaram a subseqüentes obstruções do bico atomizador, levando a maiores perdas durante essa etapa. Ainda, o material pós-atomização parecer ter maior tendência a aderir nas paredes da câmara, o que justifica as diferenças de rendimento observadas.

5.2 TEOR DE FÁRMACO

Para a determinação do teor de furosemida presente nas DS obtidas, preparou-se uma curva de calibração do fármaco em hidróxido de sódio 0,1 M (Figura 6).

FIGURA 6: CURVA DE CALIBRAÇÃO DE FUROSEMIDA PREPARADA EM HIDRÓXIDO DE SÓDIO 0,1 M



FONTE: Autoria Própria (2024)

Segundo a Resolução 166 de 2017, que dispõe sobre a validação de métodos analíticos, um bom coeficiente de correlação deve estar acima de 0,990. A curva obtida apresentou linearidade adequada a sua finalidade analítica ($R^2=0,9977$) e gerou a equação da reta $y=0,2867x+0,012$. A equação gerada foi utilizada para determinação de concentrações de furosemida entre 0,1 e 3,5 $\mu\text{g/mL}$.

Na Tabela 2 estão apresentados os resultados de teor de fármacos nas DS. A maior porcentagem de incorporação do fármaco foi percebida para as dispersões formadas a partir de HPMC (16%), tanto na concentração de 0,25% quanto na de 0,1%, demonstrando maior eficiência de incorporação do que nas DS preparadas com PVP K30 (7-10%).

TABELA 2: TEOR DE FUROSEMIDA INCORPORADA NAS DISPERSÕES SÓLIDAS.

Amostra	Teor (%)	EG (g)
HPMC01	16%	0,008
HPMC025	16%	0,024
PVP025	10%	0,044
PVP05	9%	0,1116
PVP1	7%	0,1799

FONTE: Autoria Própria (2024)

Considerando o rendimento em massa e a incorporação de furosemida para cada DS, foi possível calcular um parâmetro que possibilitou a análise comparativa das formulações, conforme apresentado na equação abaixo:

$$\text{Eficiência global (EG)} = \text{Rendimento em Massa (g)} \times \text{Incorporação do Ativo (em decimal)}$$

Comparando os valores EG, percebe-se que, apesar das DS formadas com HPMC terem incorporado mais fármaco, o baixo rendimento obtido para elas afeta diretamente a eficiência global do processo. Dessa forma, as DS obtidas a partir de PVP parecem ser as mais promissoras dentre as avaliadas neste trabalho, considerando rendimento e teor de fármaco.

Entretanto, a incorporação de fármaco pode ser considerada baixa para todas as amostras. Um estudo de Adibkia e colaboradores (2013), envolvendo obtenção de dispersão sólida de naproxeno por spray dryer, apresentou resultados de teor de 61-95%, sendo que a maior incorporação de fármaco foi obtida na dispersão contendo maior proporção fármaco-polímero (1:4). Este dado aponta uma alternativa a ser aplicada em investigações futuras.

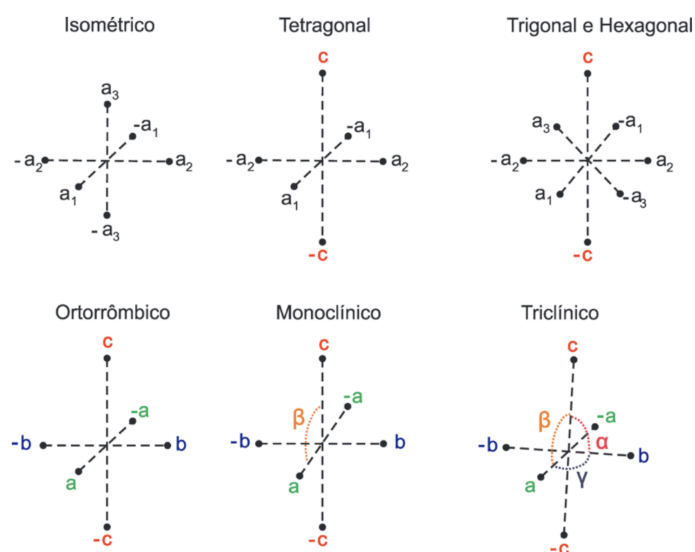
5.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

O princípio do MEV é a obtenção de imagens que propiciam a identificação de substâncias e informações da morfologia de partículas a partir da irradiação por feixe de elétrons de pequeno diâmetro, o qual explora a superfície da amostra de ponto a ponto (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007). Portanto, essa é uma técnica interessante para fornecer informações sobre as características físicas do fármaco e das DS obtidas.

A análise por MEV também permite a investigação da forma polimórfica do fármaco. Sabe-se que a furosemida apresenta diferentes polimorfos, os quais variam de acordo com o método de recristalização empregado, sendo comumente cristais (LATOSINSKA, 2006).

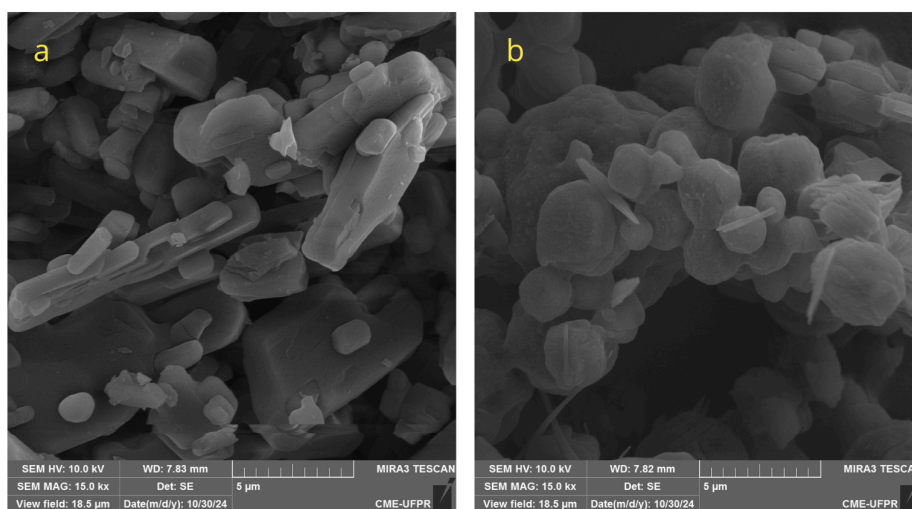
Segundo Rauber (2013), a estrutura tridimensional do polimorfo I tem forma triclínica, e o polimorfo II apresenta-se na forma monoclínica. Esses arranjos cristalinos possuem 3 eixos cristalográficos de comprimentos diferentes, sendo que os cristais monoclínicos geralmente possuem 2 eixos com ângulos de 90° e 1 diferente de 90°. Já os cristais triclínicos geralmente possuem todos os ângulos diferentes de 90° (Figura 7) (ATENCIO; AZZI, 2017). Dessa forma, sugere-se que a forma polimórfica da furosemida é triclínica, com cristais de tamanho médio $6,22 \mu\text{m} \pm 1,37$ (Figura 8a). Entretanto, para determinar a estrutura cristalina exata seriam necessárias análises adicionais, como Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Difração de Raios-X de Monocristal (DRX) (SILVA, 2020; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

FIGURA 7: REPRESENTAÇÃO ESPACIAL DOS EIXOS DE DIFERENTES TIPOS DE CRISTAIS.



FONTE: Atencio e Azzi (2017).

FIGURA 8: MICROGRAFIAS DA FUROSEMIDA (a) E DA AMOSTRA FURSD (b) OBTIDAS COM AUMENTO DE 15.000x.



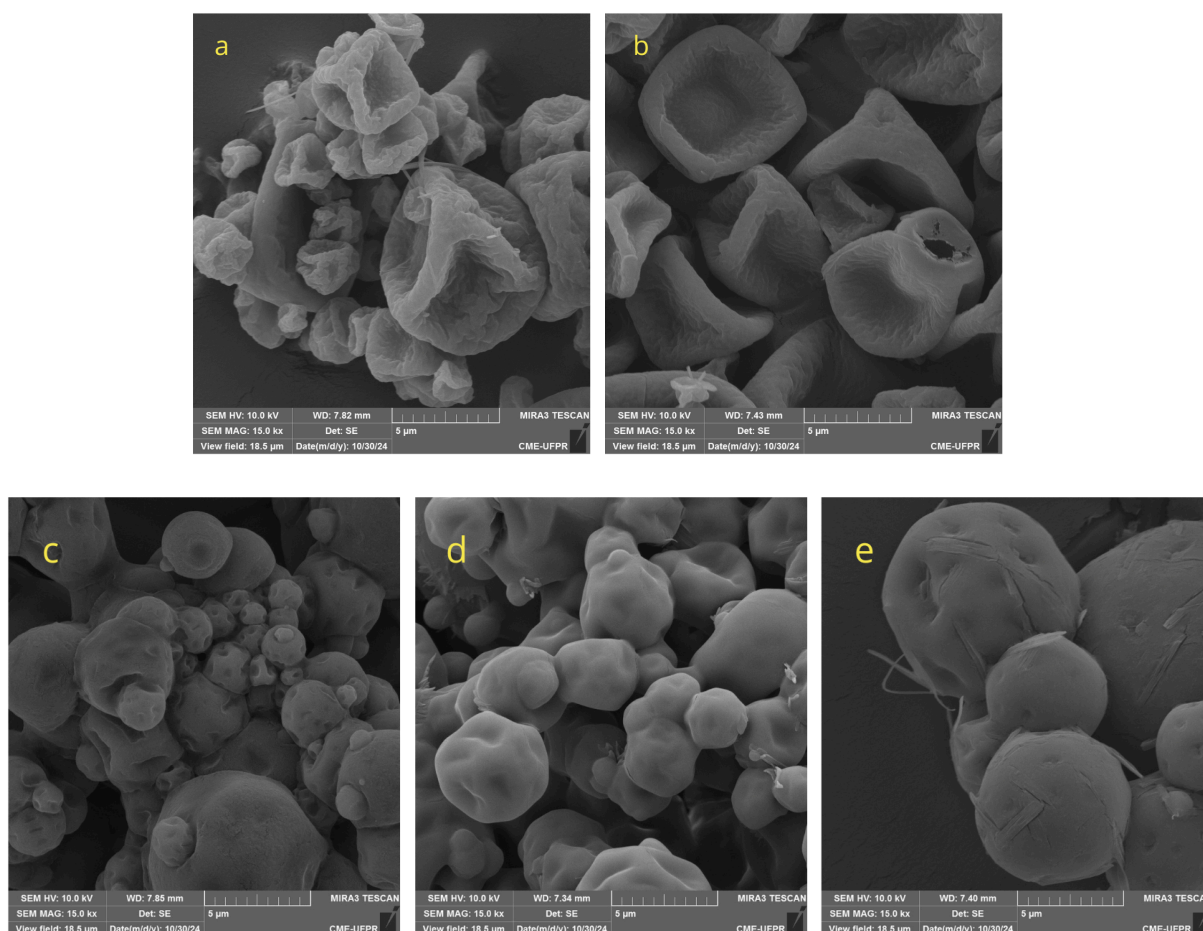
FONTE: Aurtoria Própria (2024).

O processo de spray drying pode levar a amorfização do fármaco, que é a perda do arranjo regular de átomos característico de um cristal (EINFALT; PLANINSEK; HROVAT, 2013). A amostra contendo apenas furosemida (FURSD), sem a presença de nenhum polímero, também foi submetida a técnica de spray drying e avaliada por MEV. Na Figura 8b é possível observar que ocorreu o processo de amorfização, alterando as características físicas iniciais do fármaco para microesferas de tamanho médio $4,68 \mu\text{m} \pm 0,78$. Apesar de ser possível observar ainda pequenos cristais entre as microesferas, espera-se que a

transformação física observada tenha consequências positivas na solubilidade do fármaco.

A furosemida em dispersão sólida com HPMC, em ambas concentrações, resultaram em microesferas de duas populações, as de tamanho $2,74 \mu\text{m} \pm 0,45$ e as ligeiramente maiores, de tamanho $6,22 \mu\text{m} \pm 1,38$ (Figura 9a e 9b). Estas microesferas apresentam aspecto 'murcho', possivelmente justificado pela técnica de preparo da amostra para leitura em MEV. A amostra é submetida a desidratação e a um ambiente à vácuo para remoção de substâncias voláteis, o que pode levar a uma contração das microesferas alterando sua morfologia original e ocasionando o aspecto 'murcho'. Este efeito pode ser mais evidente para materiais que possuam estrutura porosa. Segundo Nascimento, Cabral e Lucena (2023) o HPMC é associado a propriedades que permitem a retenção de água, o que pode ter como efeito secundário a entrada de ar na partícula resultando em uma maior porosidade.

FIGURA 9: MICROGRAFIAS DAS AMOSTRAS HPMC01 (a), HPMC025 (b), PVP025 (c), PVP05 (d) e PVP1 (e) OBTIDAS COM AUMENTO DE 15.000x.



FONTE: Autoria Própria (2024).

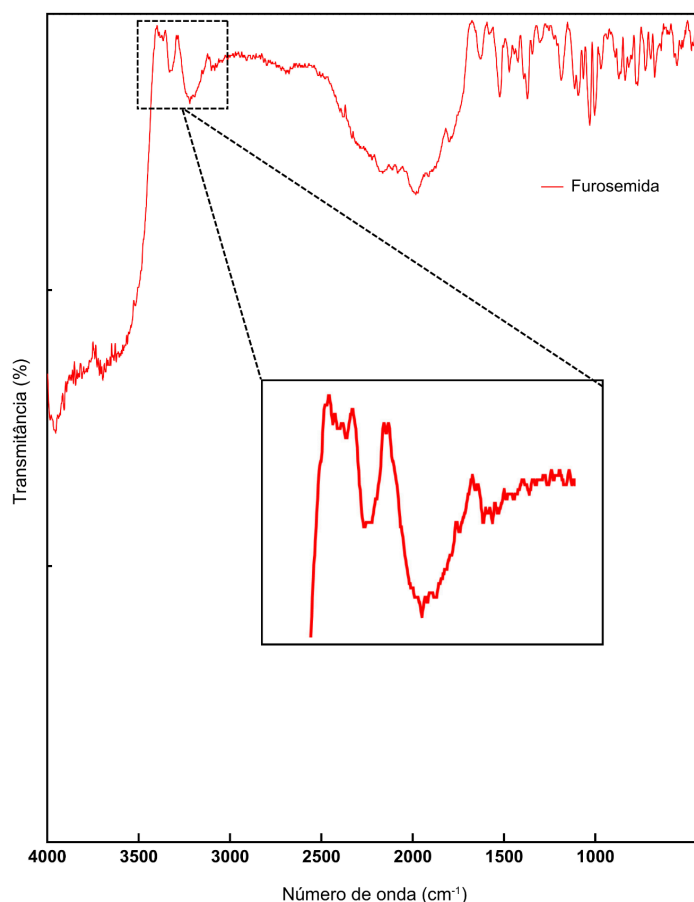
As DS de furosemida com o polímero PVP K30, em todas as concentrações analisadas, forneceram microesferas de duas populações, as de menor tamanho ($3,42 \mu\text{m} \pm 0,66$) e as de maior tamanho ($7,95 \mu\text{m} \pm 1,65$). As microesferas destas DS apresentaram menor contração comparada às com HPMC, sugerindo a formação de estruturas com superfícies menos porosas (Figura 9c, 9d e 9e).

5.4 ESPECTROSCOPIA DE REFLEXÃO DIFUSA NO INFRAVERMELHO COM TRANSFORMADA DE FOURIER (DRIFT)

A espectroscopia na região do infravermelho é uma técnica eficiente na identificação e na análise estrutural de compostos químicos. É baseada na teoria de absorção do infravermelho, onde diferentes grupos funcionais podem ser identificados de acordo com a quantidade de energia em que este absorve quando exposta à radiação (HOLLER; SKOOG; CROUCH, 2007). Na reflectância difusa, obtida por DRIFT, a radiação promove uma reflexão do feixe em diversas direções, contribuindo para um melhor sinal analítico (PASQUINI, 2003).

As principais bandas obtidas para a furosemida são as vibrações de estiramento: $-\text{NH}_2 = 3340 \text{ cm}^{-1}$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2 = 3260 \text{ cm}^{-1}$; $-\text{COOH} = 1560 \text{ cm}^{-1}$ e grupo sulfonil $= 1318 \text{ cm}^{-1}$ (DOHERTY, YORK, 1988; SEMAAN, 2007). O espectro de IV da furosemida também permite a investigação de sua estrutura polimórfica. Pelo padrão de absorção na região de 3400 cm^{-1} , é possível diferenciar os polimorfos I, II e III (Figura 3) (WANG et al., 2023). De acordo com o espectro obtido para a furosemida utilizada neste trabalho (Figura 10), o padrão de absorção observado se parece com o do polimorfo I, corroborando com a análise realizada pelas imagens obtidas por MEV. Destaca-se que, para a exata determinação da estrutura cristalina seriam necessárias análises adicionais, como Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Difração de Raios-X de Monocristal (DRX) (SILVA, 2020; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

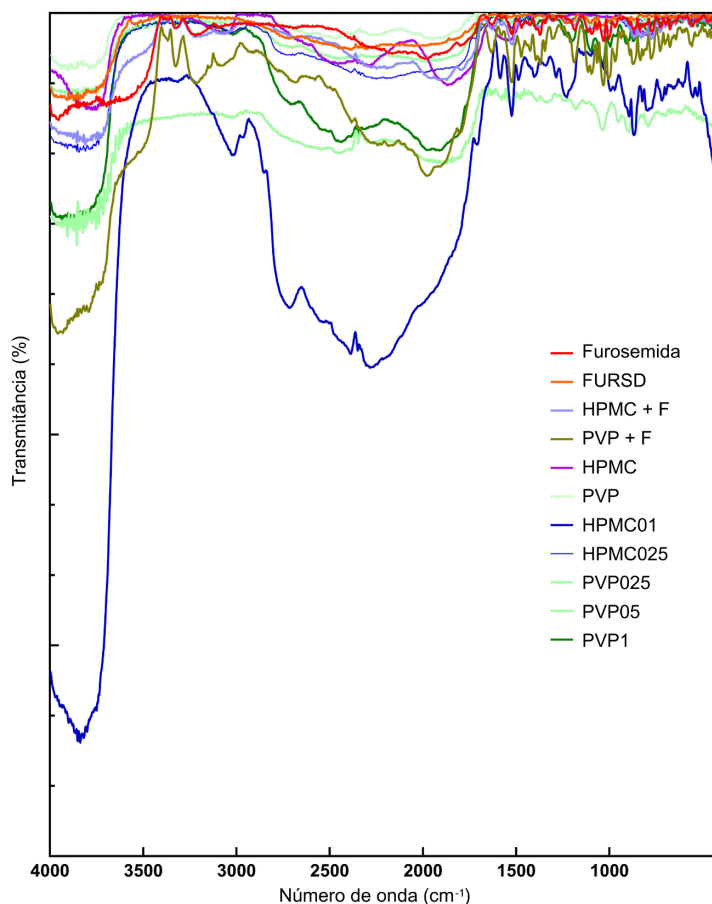
FIGURA 10: ESPECTRO DE DRIFT OBTIDO PARA A FUROSEMIDA COM DESTAQUE PARA A REGIÃO DE CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFO.



FONTE: Autoria Própria (2024).

Nos espectros obtidos para as demais amostras (Figura 11) foi possível observar assinalamentos de bandas semelhantes para as DS e a furosemida, assim como para os polímeros utilizados, indicando que não houveram deslocamentos de bandas em comparação com as moléculas iniciais. Isso sugere que não há modificação da estrutura química do fármaco, não havendo interações químicas fármaco-polímero (BOLUKBASI; AYBERK, 2012). Também foram preparadas misturas físicas de HPMC com furosemida (HPMC + F) e de PVP com o fármaco (PVP + F), a fim de identificar o padrão de absorção de ambos os compostos juntos, sendo possível confirmar a ausência de interações químicas.

FIGURA 11: ESPECTROS DE DRIFT OBTIDOS PARA AS DS, MATERIAIS DE PARTIDA E MISTURAS FÍSICAS.

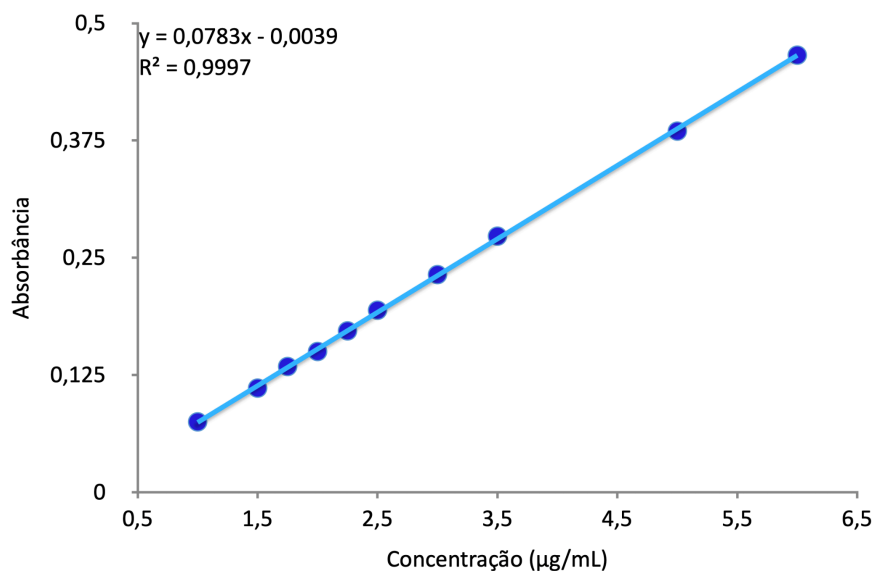


FONTE: Autoria Própria (2024).

5.5 AGITAÇÃO ORBITAL EM FRASCOS (SHAKE FLASK)

Para a realização do método de Shake Flask, utilizado para as análises de solubilidade, utilizou-se saliva simulada como meio para a dissolução. Esta escolha foi baseada a partir da expectativa de potencial aplicação das DS obtidas em comprimidos orodispersíveis. Para formulações orodispersíveis, é imprescindível a solubilização total da formulação na mucosa oral (JACOB et al., 2023). Para tal, fez-se necessária a elaboração de uma nova curva de calibração de furosemida em saliva simulada (Figura 12). A curva de calibração foi obtida com coeficiente de correlação adequado ($R^2=0,9997$) (BRASIL, 2017) e gerou a equação da reta $y=0,078x-0,0039$ para amostras de concentração entre 1 e 6 $\mu\text{g/mL}$.

FIGURA 12: CURVA DE CALIBRAÇÃO DE FUROSEMIDA PREPARADA EM SALIVA SIMULADA.



FONTE: Autoria Própria (2024).

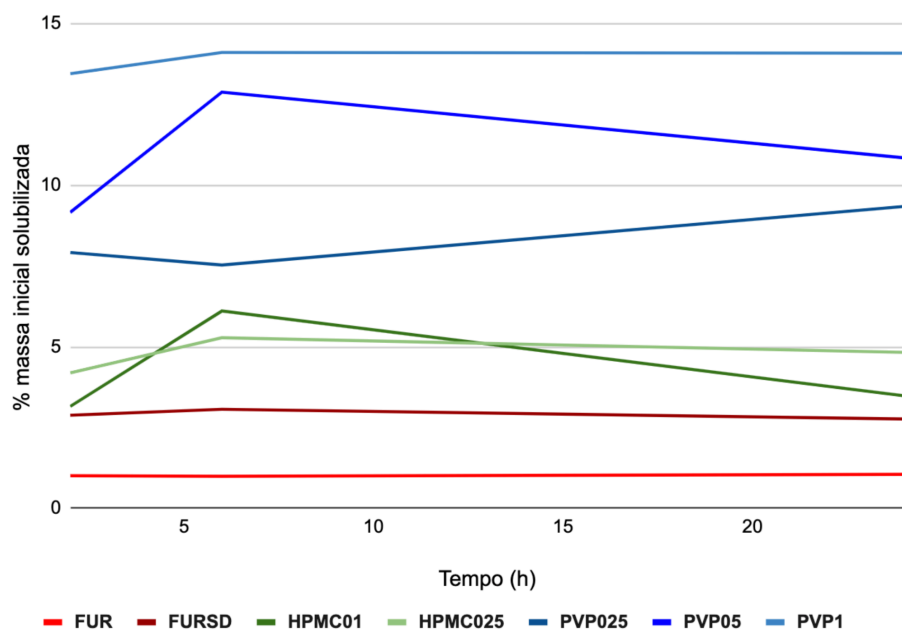
Os resultados de solubilidade do fármaco em salina ao longo do tempo demonstraram maiores concentrações de furosemida solubilizada para a furosemida que passou pelo processo de spray drying, quando comparado com o fármaco livre. Tal resultado era previsto, já que o processo de spray drying levou a amorfização do fármaco que pode ser observado pelas análises de MEV, o que tende a melhorar sua solubilidade (ADIBKIA et al., 2013). Os percentuais de furosemida solúvel no decorrer do tempo, incluindo das amostras de DS, podem ser observados na Tabela 3 e, de forma gráfica, na Figura 13.

TABELA 3: FUROSEMIDA SOLÚVEL COM RELAÇÃO AO TEMPO.

Amostra	2 h (%)	6 h (%)	24 h (%)
FUROSEMIDA	1,011	0,994	1,054
FURSD	2,883	3,066	2,765
HPMC01	3,156	6,107	3,483
HPMC025	4,192	5,281	4,828
PVP025	7,914	7,527	9,340
PVP05	9,159	12,872	10,842
PVP1	13,445	14,101	14,079

FONTE: Autoria Própria (2024)

FIGURA 13: QUANTIDADE DE FUROSEMIDA SOLUBILIZADA AO LONGO DO TEMPO.



FONTE: Aatoria Própria (2024)

Para as amostras contendo polímeros, foi possível observar um aumento ainda maior na solubilidade da furosemida, tanto em termos de início de dissolução quanto montante total solubilizado. Portanto, pode-se afirmar que as DS desenvolvidas apresentaram resultados satisfatórios, aumentando a solubilidade do fármaco.

Dentre os polímeros, o PVP mostrou-se mais eficaz, em ambas as concentrações e de forma proporcional, demonstrando sua capacidade mais elevada de interação com o fármaco, favorecendo a formação de uma estrutura amorfa mais solúvel.

Adibkia et al. (2013), realizou ensaio de solubilidade de DS de naproxeno por até 120 minutos e obteve uma curva crescente de concentração, com maiores percentuais de fármaco solúvel. A falta de linearidade observada pode ser atribuída a possíveis erros experimentais e de calibração de equipamentos. Portanto, destaca-se a necessidade de novos experimentos, no mínimo em triplicata, para fortalecer esta análise preliminar.

6 CONCLUSÃO

Neste trabalho, DS de furosemida foram preparadas a partir dos polímeros PVP K30 e HPMC, na proporção fármaco-polímero 1:1, pelo método de spray-drying. Dentre os polímeros analisados, o PVP K30 demonstrou maior rendimento e melhor potencial no aumento da concentração de furosemida solúvel no decorrer do tempo, enquanto o HPMC demonstrou maior potencial para incorporação do fármaco. Um dos fatores que contribuiu para o resultado de melhora da solubilidade foi a modificação da morfologia do fármaco pela técnica aplicada, onde a estrutura cristalina da furosemida transformou-se em microesferas de tamanho pequeno ($<10 \mu\text{m}$), evidenciado por MEV. A estrutura molecular da furosemida manteve-se sem modificações, conforme demonstrado pela análise de DRIFT. Uma avaliação preliminar de solubilidade demonstrou o grande potencial de uso das DS preparadas, com aumento significativo da sua solubilidade, em especial para as DS preparadas a partir de PVP K30. Os resultados obtidos contribuem para o desenvolvimento de formulações contendo fármacos que apresentam baixa solubilidade (classes II e IV), para que apresentem maior biodisponibilidade, proporcionando uma ação terapêutica mais eficiente. Entretanto, é importante reconhecer que estudos adicionais são necessários para explorar os mecanismos específicos que otimizam a técnica, contribuindo para futuros avanços em formulações farmacêuticas.

7 REFERÊNCIAS

ADIBKIA, K. et al. Physicochemical characterization of naproxen solid dispersions prepared via spray drying technology. **Powder Technology**, v. 246, p. 448-455, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2013.05.044>.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAN V. P.; CRISON J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **The Aaps Journal**, v. 16, n. 5, p. 894-898, 25 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-014-9620-9>.

ATENCIO, D.; AZZI, A. A. Sistemas cristalinos: nomenclatura e convenções. **Terrae Didatica**, v. 13, n. 3, p. 279, 22 jan. 2018. Universidade Estadual de Campinas. <http://dx.doi.org/10.20396/td.v13i3.8651222>.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

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. 1, p. 34-42, jan. 2013. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(15\)31278-8/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(15)31278-8/fulltext). Acesso em: 15 out. 2024.

BEYERS, H.; MALAN, S. F.; VAN DER WATT, J. G.; DE VILLIERS, M. M. Structure-Solubility Relationship and Thermal Decomposition of Furosemide. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 10, p. 1077-1083, jan. 2000. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1081/ddc-100100271>.

BLOCK, L. C. **Desenvolvimento e Caracterização de Comprimidos de Metformina 500 mg de Liberação Imediata: Efeito de Aglutinantes**. 2007. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Produtos Naturais e Substâncias Sintéticas Bioativas, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2007.

BOLUKBASI, O.; AYBERK, Y. X-ray structure analysis and vibrational spectra of Furosemide. **Vibrational Spectroscopy**, v. 62, p. 42-49, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vibspec.2012.06.002>.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, 6ª Ed.** v 2. Brasília, 2019.

BRASIL. **RDC Nº 166, DE 24 DE JULHO DE 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/> Acesso em: 03 nov. de 2024

CHEN, G.; ZHANG, B.; ZHAO, J. Dispersion process and effect of oleic acid on properties of cellulose sulfate-oleic acid composite film. **Materials**, v. 8, n. 5, p. 2346-2360, 2015.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**. p. 1281-1302. set. 1971.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia Eletrônica de Varredura: Aplicações e preparações de amostras**. Materiais poliméricos, metálicos e semicondutores. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007.

DIAS, I. L. T.; NETO G. O.; MARTINS J. L. S. Metodologias analíticas para a determinação da furosemida. **Lecta**, v. 22, n. 1/2, p. 19-26, dez. 2004.

DOHERTY, C.; YORK, P. Furosemide crystal forms; solid state and physicochemical analyses. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 47, n. 1-3, p. 141-155, nov. 1988. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173\(88\)90225-6](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173(88)90225-6).

EINFALT, T.; PLANINSEK, O.; HROVAT, K. Methods of amorphization and investigation of the amorphous state. **Acta Pharmaceutica**, v. 63, n. 3, p. 305-334, 1 set. 2013. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.2478/acph-2013-0026>.

GARNERO, C.; CHATTAH, A. K.; LONGHI, M. Stability of furosemide polymorphs and the effects of complex formation with β -cyclodextrin and maltodextrin. **Carbohydrate Polymers**, v. 152, p. 598-604, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.006>.

GRANERO, G. E. et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 6, p. 2544-2556, jun. 2010.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D.; CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6. ed. Bookman, 2009.

HÖRTER, D; DRESSMAN, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 75-87, mar. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00130-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00130-7).

JACOB S. et al. Orodispersible Films: current innovations and emerging trends. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 12, p. 2753, 11 dez. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15122753>.

KAMIDE, K. **Cellulose and Cellulose Derivatives: Molecular Characterization and its Applications**. Amsterdam: Elsevier, 2005.

KAWABATA, Y.; WADA, K.; NAKATANI, M.; YAMADA, S.; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1-10, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>.

LATOSINSKA, J. N.; LATOSINSKA, M.; MEDYCKI J.; OSUCHOWICZ. Molecular dynamics of solid furosemide (4-chloro-2-furfurylamino-5-sulfamoyl-benzoic acid) studied by NMR and DFT methods. **Chemical Physics Letters**, v. 430, n. 1-3, p. 127-132, out. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cplett.2006.08.080>.

LAVRA, Z. M. M. **Incremento da Solubilidade e da Cinética de Dissolução do Fármaco Efavirenz Através da Obtenção de Misturas Binárias Amorfas com Matrizes Poliméricas**. 2016. 254 f. Tese (Doutorado) - Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

LIPKA, E.; AMIDON G. L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. **Journal Of Controlled Release**, v. 62, n. 1-2, p. 41-49, nov. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659\(99\)00022-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-3659(99)00022-x).

LIU, R., ed. **Water-insoluble drug formulation**. Boca Raton: CRC Press; London: Taylor e Francis, 2000. p.507-509.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, jun. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322005000200003>.

MAA, Y et al. Spray-drying performance of a bench-top spray dryer for protein aerosol powder preparation. **Biotechnology And Bioengineering**, v. 60, n. 3, p. 301-309, nov. 1998. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0290\(19981105\)60:33.0.co;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0290(19981105)60:33.0.co;2-I).

MANDIC, J. et al. Evaluation of solid carvedilol-loaded SMEDDS produced by the spray drying method and a study of related substances. **International Journal Of**

Pharmaceutics, v. 605, p. 120783, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120783>.

MARANI, P. L. **Estudo da influência das características estruturais da hidroxipropil-metil-celulose (HPMC) nas propriedades de superfície de filmes poliméricos, na incorporação e liberação de nicotina**. 2015. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Pós Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

NASCIMENTO, R. F.; CABRAL, K. C.; LUCENA, L. F. L. Efeito da incorporação de hidroxipropilmetilcelulose nas propriedades do estado fresco e endurecido de argamassas leves a base de vermiculita expandida. **Revista Principia - Divulgação Científica e Tecnológica do Ifpb**, C v. 60, n. 3, p. 835, 10 jul. 2023. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Paraíba. <http://dx.doi.org/10.18265/1517-0306a2021id6414>.

NAZARIO; C. E. D.; LANÇAS, F. M. Suportes cromatográficos e fases estacionárias para cromatografia líquida: preparo, evolução e tendências. **Scientia Chromatographica**, v. 5, n. 2, p. 111-135, 2013. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.4322/sc.2013.009>.

NETO, A. A. S. N.; PACHECO W.; SEMAAN, F. S. Spectrophotometric determination of furosemide in pharmaceutical formulations – A didactic approach, from practice to theory. **Ecletica Química**, v. 37, n. 1, p. 30-37, 30 jun. 2014. Ecletica Quimica. <http://dx.doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v37.1.2012.p30-37>.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422011000700022>.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Relatório lançado pela OMS detalha o impacto devastador da hipertensão e as formas de combatê-la. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/19-9-2023-relatorio-lancado-pela-oms-detalha-impacto-devastador-da-hipertensao-e-formas>. Acesso em: 13 Jul. 2024

OSORIO, F. A. et al. Characteristics of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) based edible film developed for blueberry coatings. **Procedia food science**, v. 1, p. 287- 293, 2011.

PASQUINI, C. Near Infrared Spectroscopy: fundamentals, practical aspects and analytical applications. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, v. 14, n. 2, p.

198-219, abr. 2003. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s0103-50532003000200006>.

PATEL, R. P.; PATEL, M. P.; SUTHAR, A. M. Spray drying technology: an overview. **Indian Journal Of Science And Technology**, v. 2, n. 10, p. 44-47, out. 2009.

PAUDEL, A. **Formulation and Process Considerations in Manufacturing Spray-Dried Amorphous Solid Dispersions: A Case Study with Naproxen-Polyvinylpyrrolidone**. 2013. 216 f. Tese (PhD) - Pharmaceutical Sciences, Faculty Of Pharmaceutical And Pharmacological Sciences Drug Delivery And Disposition, University Of Leuven, Leuven, 2013.

PEDREIRO, L. N. **Desenvolvimento e Caracterização de Dispersão Sólida com Propriedade Mucoadesiva para Liberação de Zidovudina**. 2012. 101 f. Tese (Doutorado) - Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Araraquara, 2012.

PEKEL, N. et al. Radiation crosslinking of biodegradable hydroxypropylmethylcellulose. **Carbohydrate Polymers**, v. 55, n. 2, p. 139-147, 2004.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M.; FERRAZ, G. H. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491-502, dez. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322007000400002>.

RAUBER, G. S. **Cocristais Farmacêuticos de Furosemida: Obtenção, Caracterização e Estudos de Estabilidade**. 2013. 235 f. Dissertação (Mestrado) - Pós-graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

RITTER, J. M. et al. **Rang & Dale: farmacologia** 9. ed. Rio de Janeiro : GEN | Grupo Editorial Nacional S.A. Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda., 2022.

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. **Chem. Pharm. Bull.** 1961, 9, 866-872.

SEMAAN, F. S. **Desenvolvimento de Estratégias Analíticas para Determinação do Anti-Hipertensivo Furosemida**. 2007. 133 f. Tese (Doutorado) - Pós-graduação em Química Analítica, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 10, p. 1058-1066, out. 1999. American Geophysical Union (AGU). <http://dx.doi.org/10.1021/js980403l>.

SILVA, R. F. A Difração de Raios X: uma técnica de investigação da estrutura cristalina de materiais. *Revista Processos Químicos*, v. 14, n. 27, p. 73-82, 22 set. 2020. **Revistas Processos Químicos**. <http://dx.doi.org/10.19142/rpq.v14i27.577>.

SINGH et al. A Comparison between Use of Spray and Freeze Drying Techniques for Preparation of Solid Self-Microemulsifying Formulation of Valsartan and In Vitro and In Vivo Evaluation. **Biomed Research International**, v. 2013, p. 1-13, 2013. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/909045>.

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**. 2002. 273 f. Tese (Doutorado) - Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

WANG, M. et al. Amorphization of different furosemide polymorphic forms during ball milling: tracking solid-to-solid phase transformations. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 648, p. 123573, dez. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123573>.

World Health Organization (WHO). Hypertension. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> Acesso em: 13 Jul. 2024

ZIAEE, A. et al. Spray drying ternary amorphous solid dispersions of ibuprofen – An investigation into critical formulation and processing parameters. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, v. 120, p. 43-51, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.08.005>.