



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Nanocristais de furosemida: preparação,
caracterização físico-química e avaliação *in
silico* de absorção oral e pulmonar**

Aluno: Sávio Fujita Barbosa
Orientador: Profa. Dra. Nadia Araci Bou-Chacra

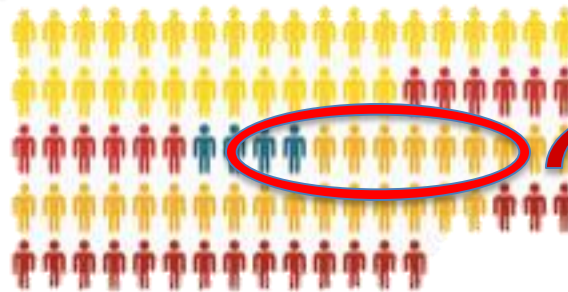
Nanocristais de furosemida: preparação, caracterização físico-química e avaliação *in silico* de absorção oral e pulmonar

- ✓ Introdução
- ✓ Objetivo
- ✓ Material e Método
- ✓ Resultado e Discussão
- ✓ Conclusão
- ✓ Referências

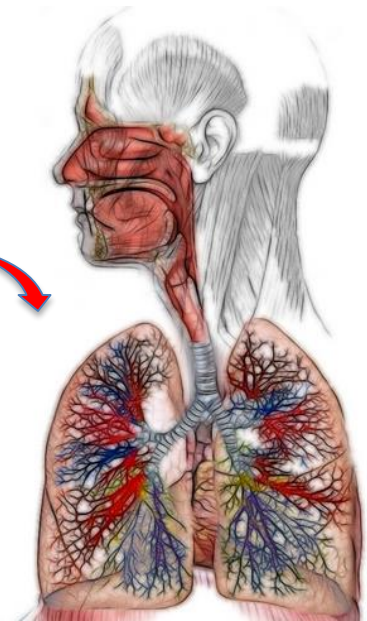
INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial

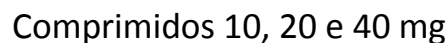
Responsável por crise global de saúde pública OMS (2013)



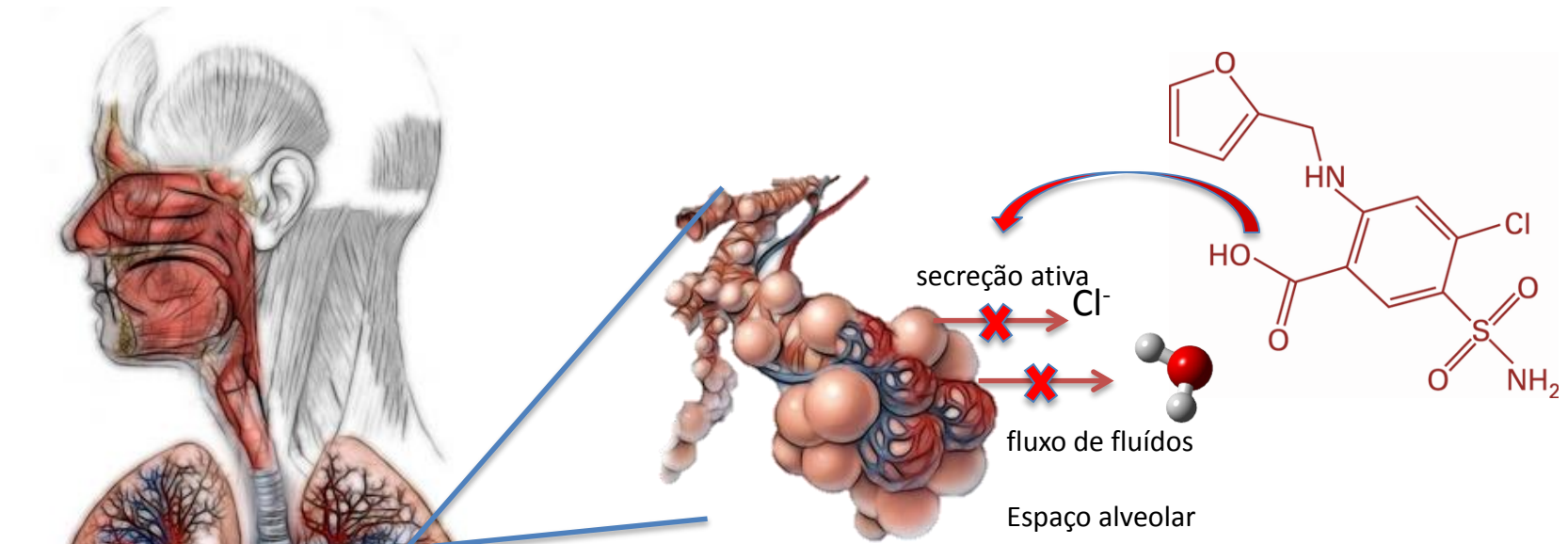
17 milhões mortes/ano



***9,4 milhões
Edema Pulmonar Cardiogênico***

NC(=O)S(=O)(=O)c1cc(Cl)cc(NCc2ccoc2)c1C(=O)O

Furosemida: ação pulmonar



Tratamento

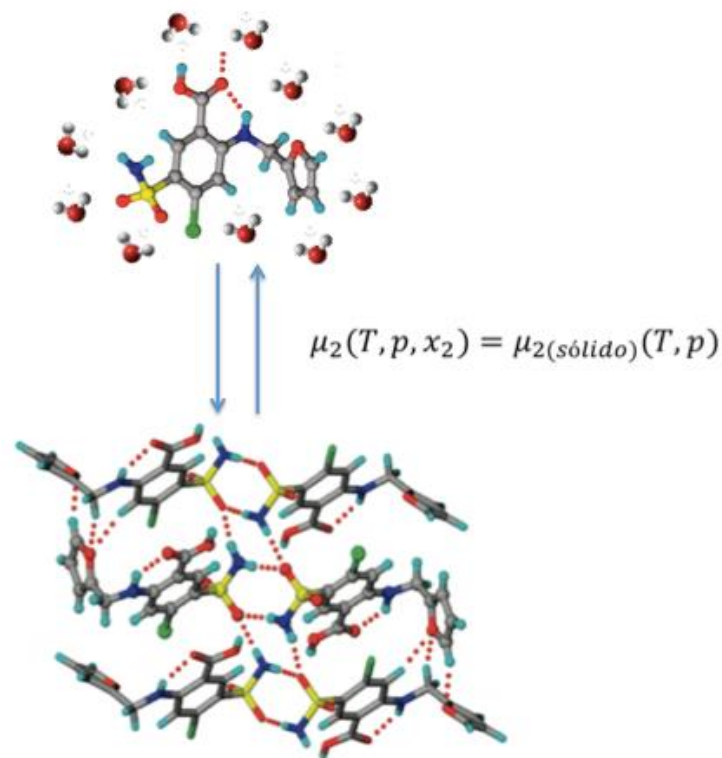
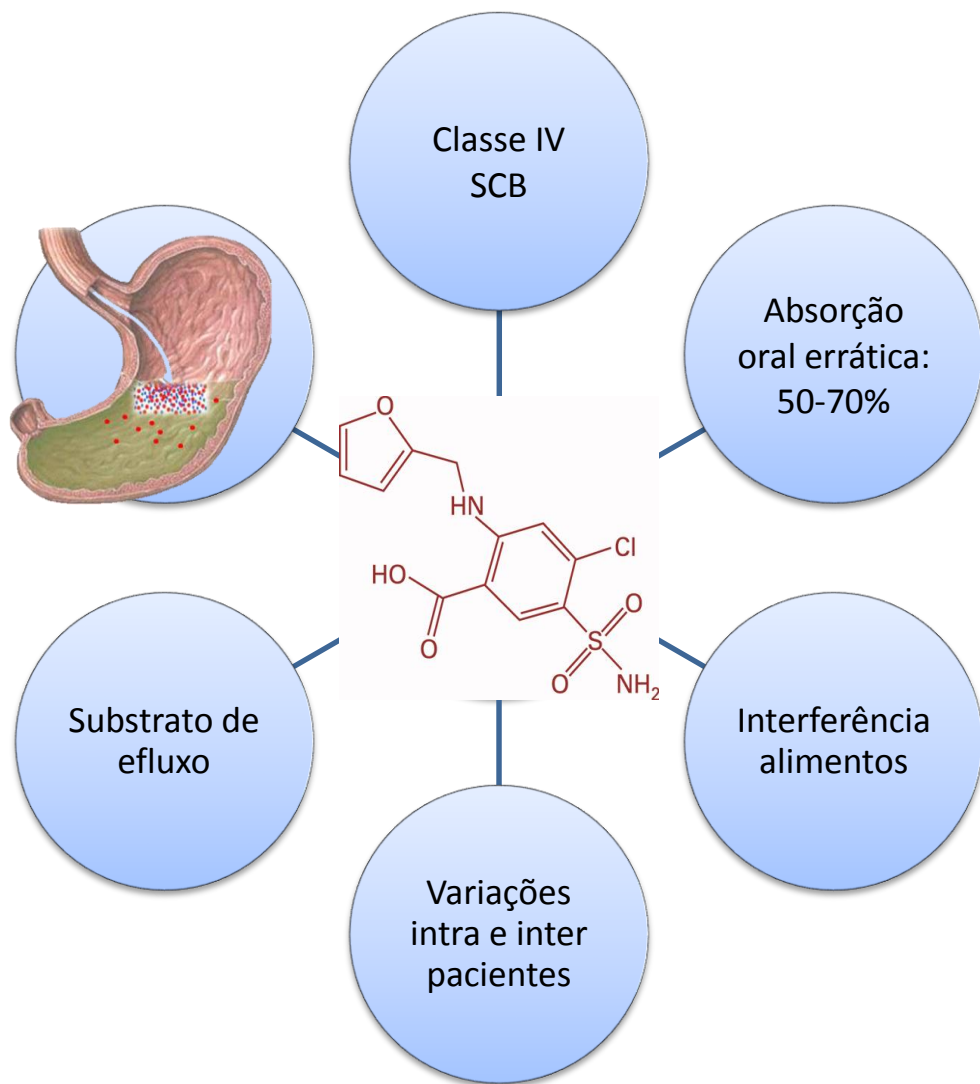
- ✓ Edema pulmonar cardiogênico
- ✓ Broncoconstrição
- ✓ Dispneia
 - ✓ Esporte
 - ✓ Paciente terminais
 - ✓ Paciente prematuros

Via de Administração

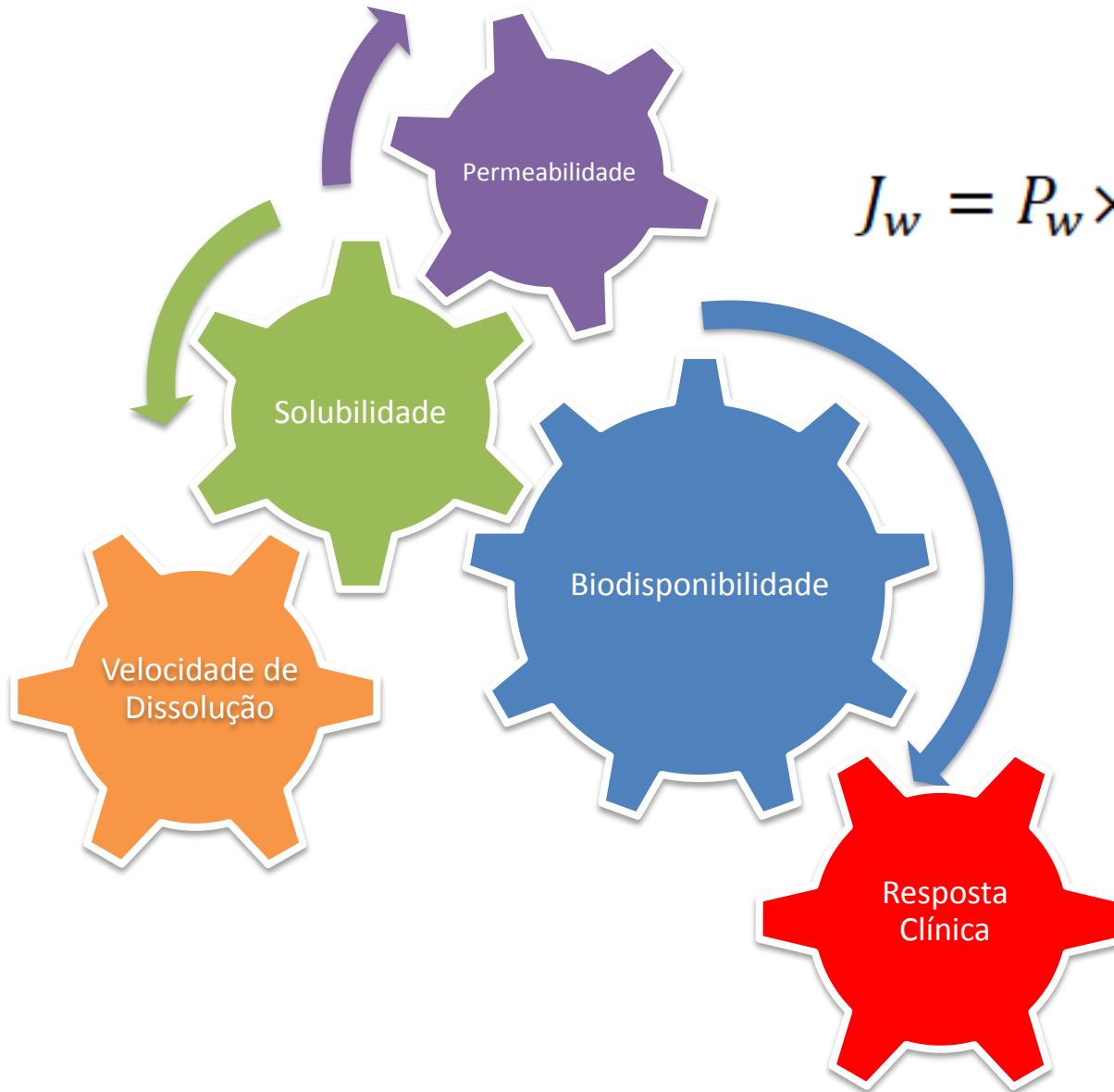
Oral / injetável

Pulmonar

Furosemida: limitações



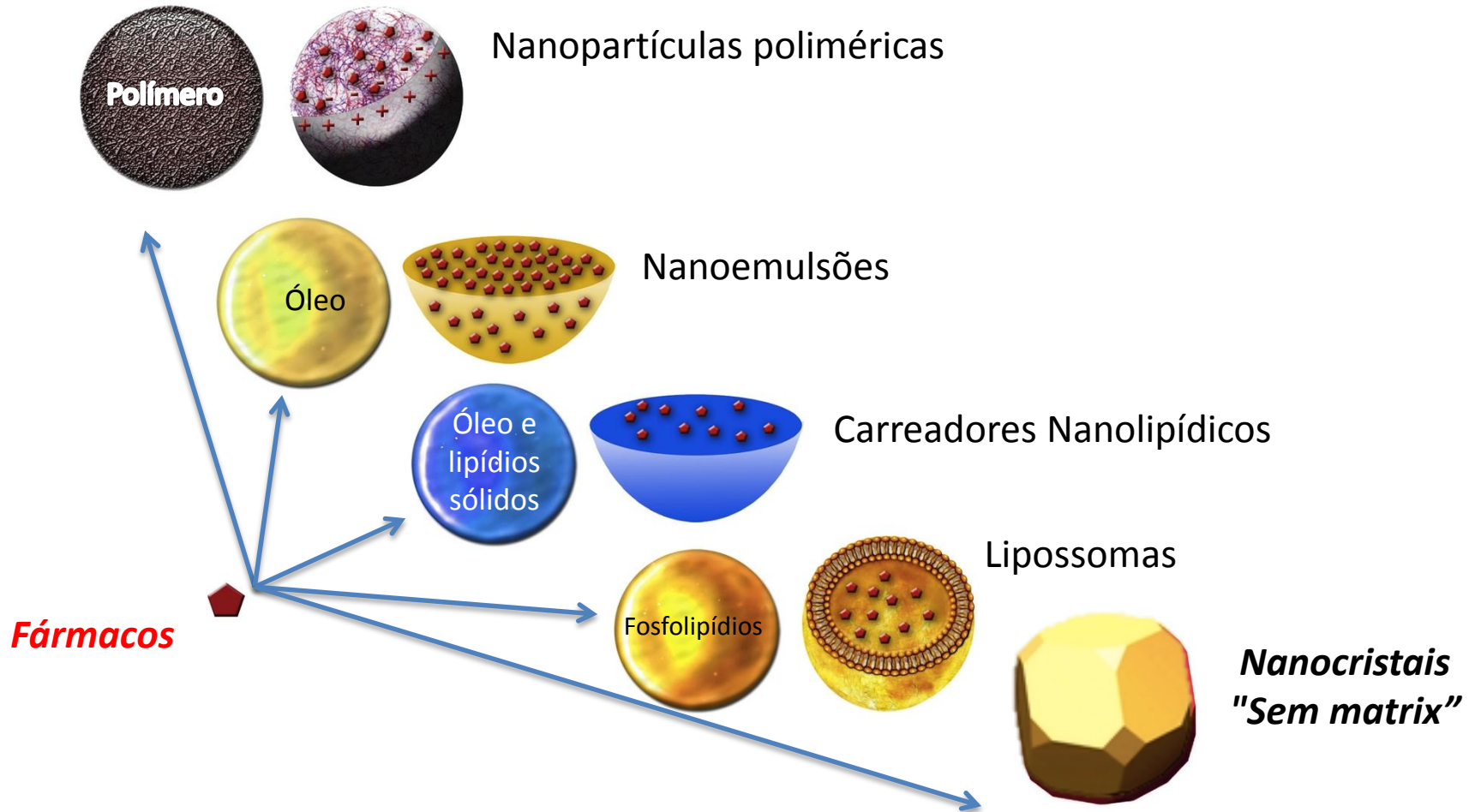
Eficácia e segurança terapêutica



$$J_w = P_w \times C_w = \frac{DM}{Dt} \times \frac{1}{A} \text{ Eq. 01}$$

Primeira lei de Fick

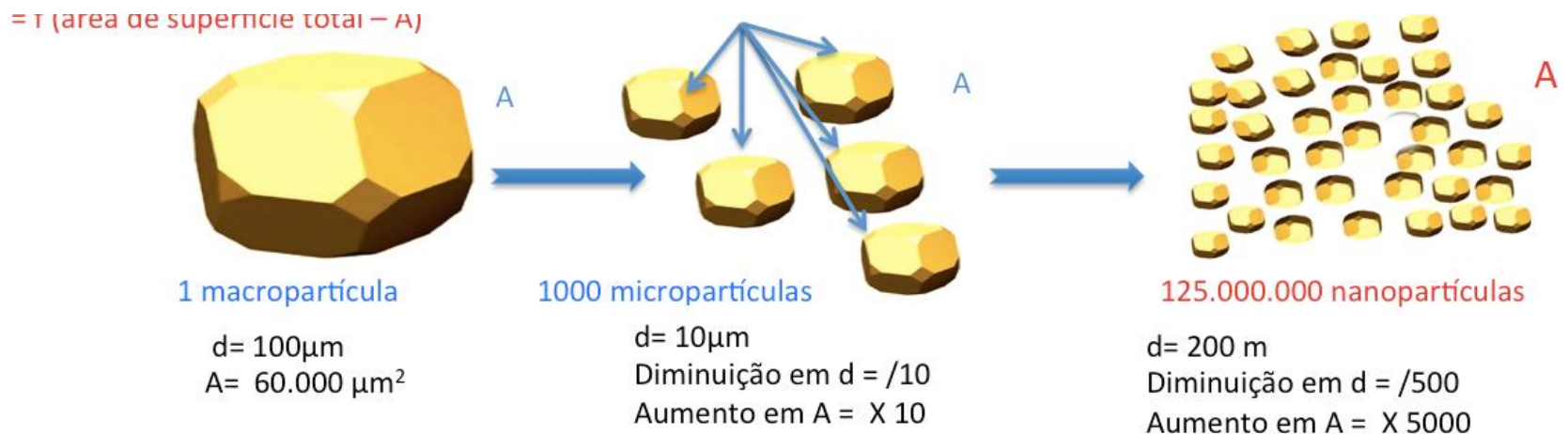
Estratégias nanotecnológicas



Nanocrystal: definição

Nanopartículas compostas somente pelo fármaco, estabilizados por agentes tensoativos e poliméricos, isentas de outros componentes que formem matrizes e que apresentem tamanho menor que $1\ \mu\text{m}$.

(FU et al., 2013; JACOBS; KAYSER; MÜLLER, 2000; JUNGHANS; MÜLLER, 2008, KECK; MÜLLER, 2006; MÜLLER; GOHLA; KECK, 2011; RABINOW, 2004).



Redução no tamanho das partículas $\rightarrow$ Aumento área superficial $\rightarrow$ Alterações físico-químicas $\rightarrow$ Melhor desempenho

Nanocrystal: vantagens

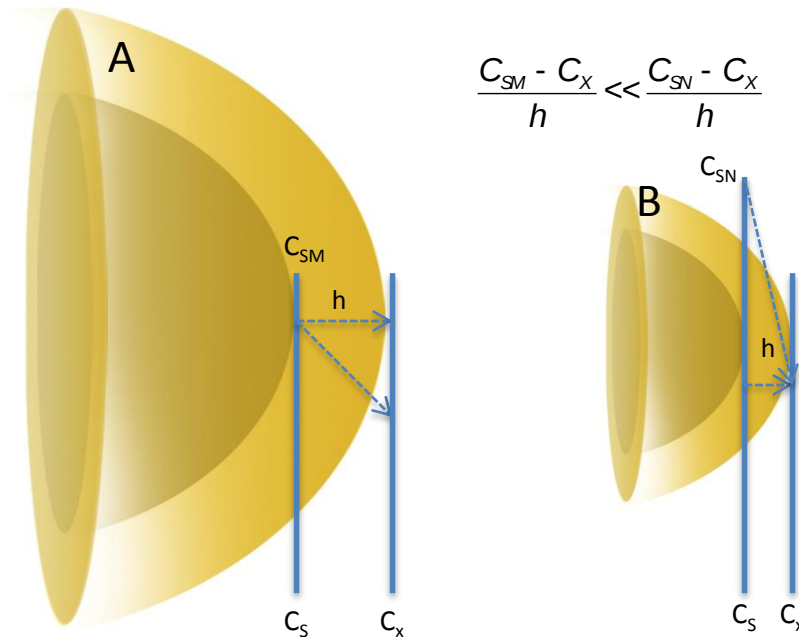


Equação de *Prandtl*

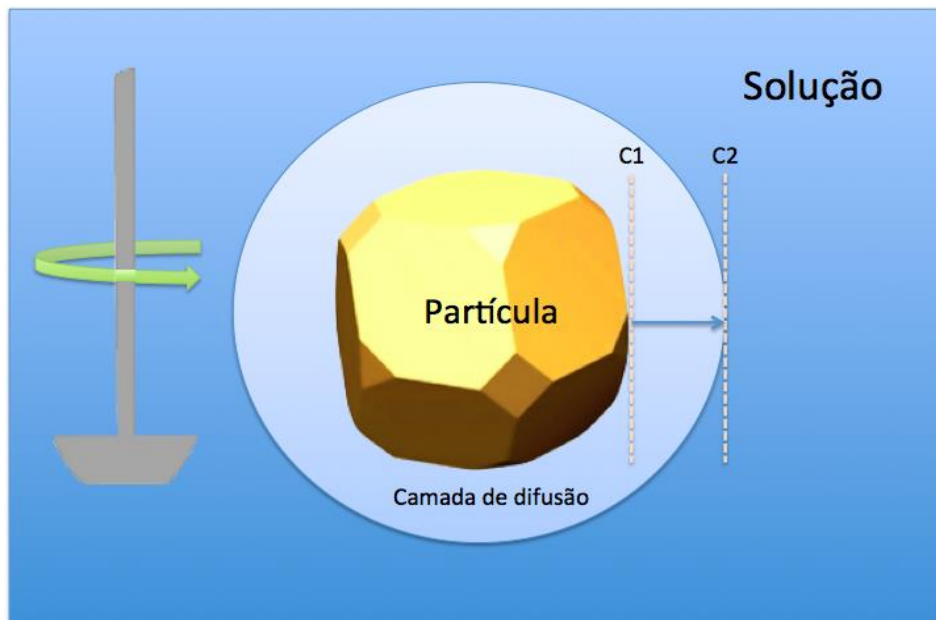
$$h_H = k \left(L^{1/2} / V^{1/2} \right) \quad \text{Eq.2}$$

Onde:

- h_H camada hidrodinâmica;
- k constante
- L é comprimento da superfície
- V velocidade do meio de dissolução.



Equação de *Noyes-Whitney-Nerst-Brunner*



$$\frac{dx}{dt} = \frac{D A}{h} (C_s - C_x)$$

Eq.3

Onde:

- dx/dt é a velocidade de dissolução;
- D coeficiente de dissolução;
- A área superficial da partícula,
- h é distância de difusão,
- C_s é solubilidade de saturação,
- C_x é a concentração do fármaco no líquido intersticial
- V o volume do meio de dissolução.

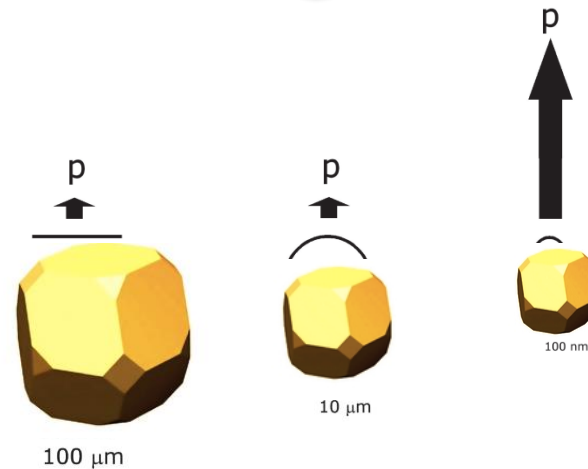
Equação de *Kelvin* e *Freundlich–Ostwald*

$$\ln \frac{p}{p_0} = \frac{-2\gamma V_m}{rRT} \quad \text{Eq. 4}$$

$$S = S_0 \exp \left(\frac{-2\gamma M}{\rho r RT} \right) \quad \text{Eq. 5}$$

Onde:

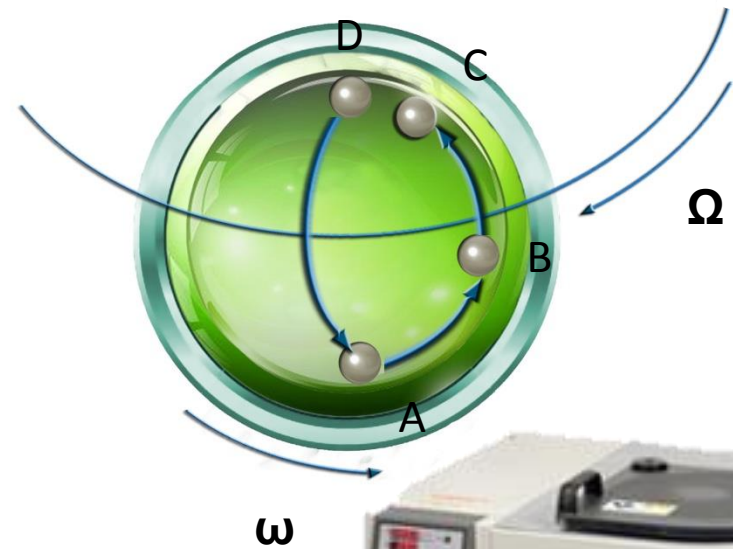
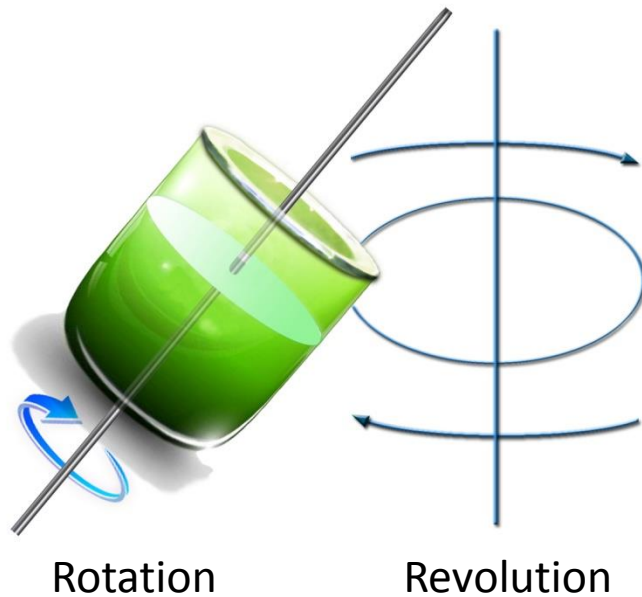
p é a pressão de vapor atual,
 p_0 é a pressão de vapor saturada,
 γ é a tensão superficial,
 V_m é o volume molar,
 R é a constante universal dos gases,
 r o raio das gotículas,
 M peso molecular
 ρ densidade
 T a temperatura.



- ✓ Devido ao aumento da solubilidade de saturação, o gradiente de concentração entre o lúmen do intestino e o sangue aumenta, consequentemente melhorando a absorção por difusão passiva (JUNGHANNS & MÜLLER, 2008)

Nanocrystal: tecnologia de obtenção

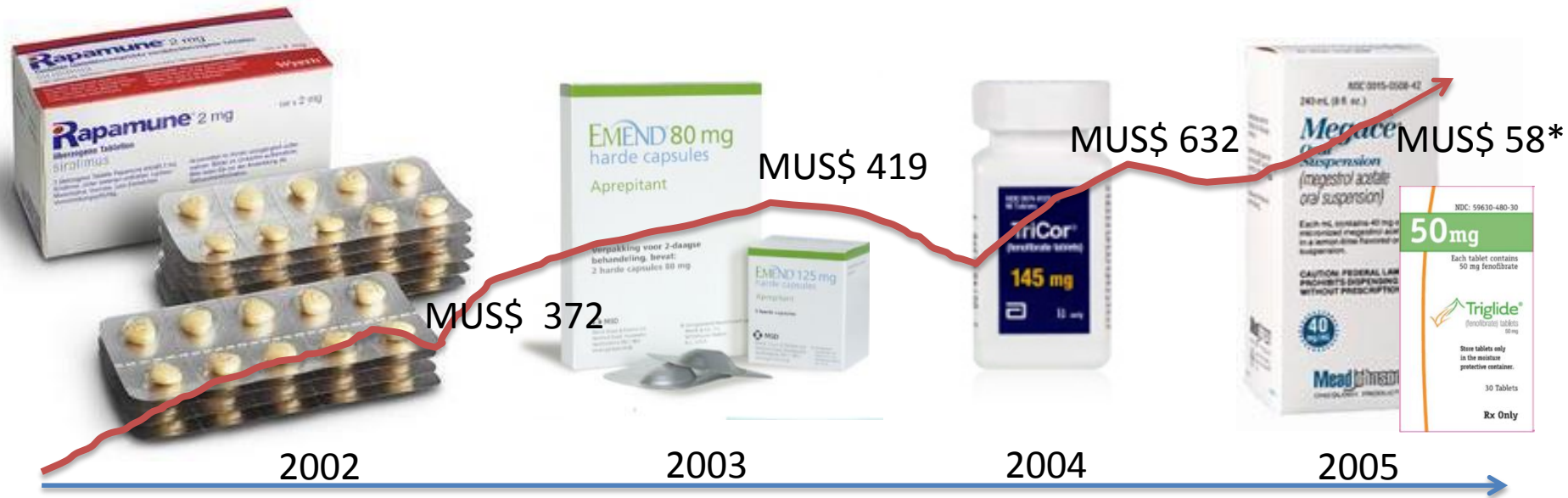
Top-down - moagem a alta energia



- Movimentos simultâneos de rotação e revolução.
- Poderosa força centrífuga de 400 G
- Alta energia de colisão
 - **Thinky Nanopulverizer NP -100®**



Nanocrystal: aprovado pela FDA



2006



2008

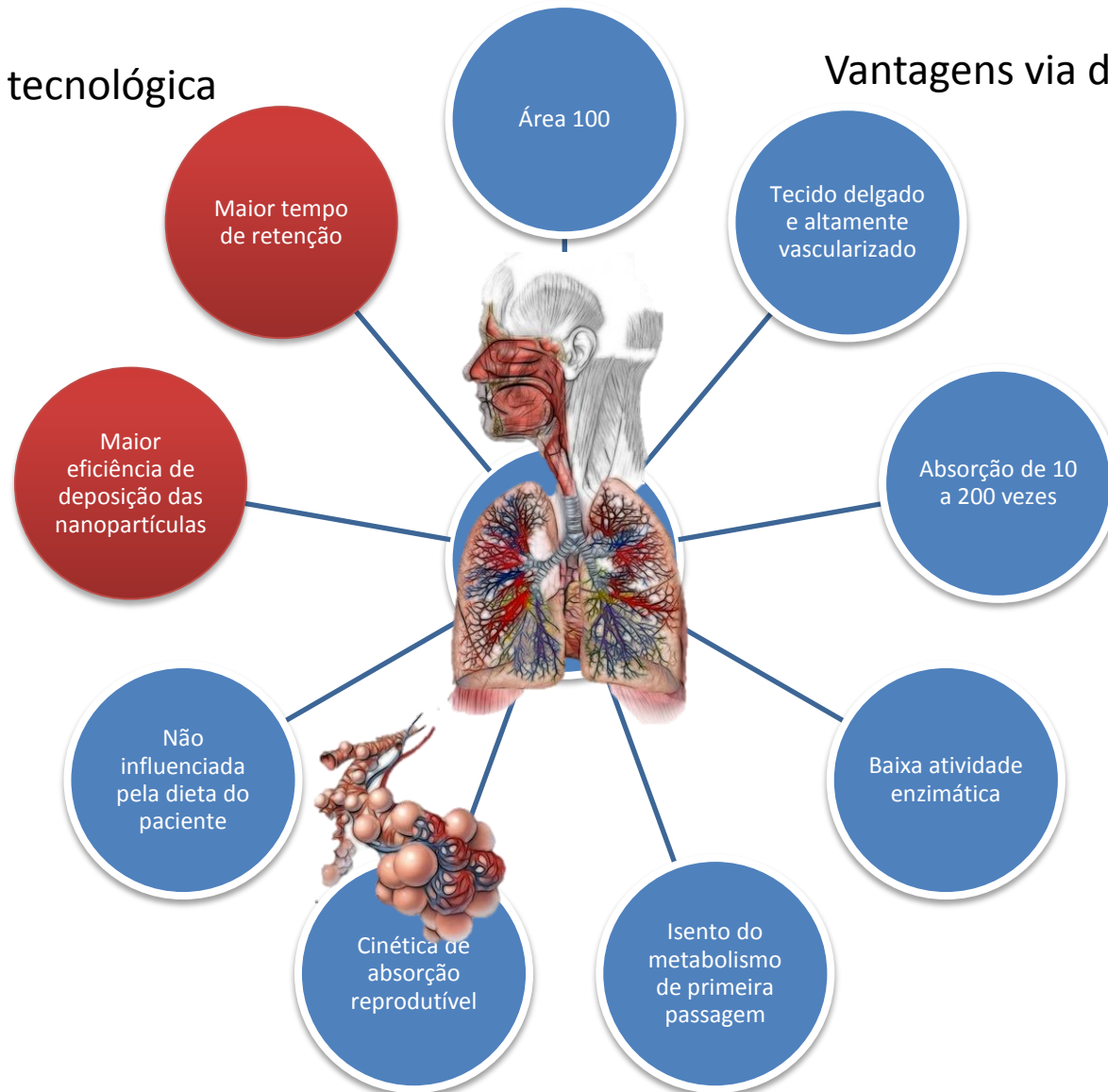


2009

Nanocrystal: Administração Pulmonar

Abordagem tecnológica

Vantagens via de administração



Nanocrystal Pulmonar X Convencional

Fármaco	Tecnologia	Tamanho médio	Comparação Farmacocinética	Avaliação
Budesonida	NR	75 a 300 nm	<u>Aumento de 1,8 vezes o $C_{máx}$, redução de 1,7 vezes no $T_{máx}$.</u>	Humanos
Budesonida	NR	Menor que 1 μm	Aumento de 1,5 vezes o $C_{máx}$, redução de 3,0 vezes no $T_{máx}$.	Humanos
Itraconazol	ME	190 a 150 nm	$C_{máx}$ das nanopartículas amorfas foram 3,0 vezes maiores do que as nanopartículas cristalinas.	Ratos
Itraconazol	PRE	Menor que 1 μm	Significativo aumento na concentração pulmonar do fármaco.	Ratos
Sulfato de Atropina	PRE	300 nm	$T_{máx}$ atingido com 15 minutos, sem comparação de dados.	Humanos

NR: não relatado; ME: moagem à alta energia; PRE: precipitação; $C_{máx}$: concentração máxima plasmática; $T_{máx}$: tempo onde $C_{máx}$ foi atingida.

Fonte: Adaptado de Gao et al., 2012.

Furosemida: artigos 2012-2014

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 80 (2012) 621–629



Research paper

New oral solid dosage form for furosemide oral administration

Luana Perioli^{a,*}, Giuseppina D'Alba^b, Cinzia Pagano^a

^a Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italy

^b Prolabin & Tefarm – Spin Off dell'Università degli Studi di Perugia, Italy

Colloids and Surfaces B: Biointerfaces xxx (2012) xxx–xxx



Entrapment and release kinetics of furosemide from pegylated nanocarriers

Ibrahima Youm^a, James B. Murowchick^b, Bi-Botti C. Youan^{a,*}

^a Laboratory of Future Nanomedicines and Theoretical Chronopharmaceutics, Division of Pharmaceutical Sciences, University of Missouri-Kansas City, 2464 Charlotte, Kansas City, MO 64108, USA

^b Department of Geosciences, University of Missouri-Kansas City, Kansas City, 5110 Rockhill Road, MO 64110, USA

European Journal of Pharmaceutical Sciences xxx (2012) xxx–xxx



Use of SBA-15 for furosemide oral delivery enhancement

Valeria Ambroggi^{a,*}, Luana Perioli^a, Cinzia Pagano^a, Fabio Marmottini^b, Maurizio Ricci^a, Anna Sagnella^a, Carlo Rossi^a

^a Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, Università di Perugia, Via del Liceo 1, 06123 Perugia, Italy

^b Dipartimento di Ingegneria Civile ed Ambientale, Università di Perugia, Via G. Duranti 93, 06121 Perugia, Italy

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics xxx (2012) xxx–xxx



Research paper

Applications of supercritical fluids to enhance the dissolution behaviors of Furosemide by generation of microparticles and solid dispersions

Nicola De Zordi^{a,*}, Mariarosa Moneghini^a, Ireneo Kikic^b, Mario Grassi^b, Antonio Esau Del Rio Castillo^a, Dario Solmar^b, Michael B. Bolger^c

^a Dept. Chemical and Pharmaceutical Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy

^b Dept. Industrial Engineering and Information Technology, University of Trieste, Trieste, Italy

^c Simulations Plus, Inc., Lancaster, CA, USA

Ensaio *in silico*

Compound **Gut Physiology-Hum** **Pharmacokinetics** **Simulation** **Graph**

Selected Compound

Current= 8, Total = 9

O=C(O)c1cc(NCc2ccoc2)c(Cl)cc1S(=O)(=O)N

Molecular Formula: C₁₂H₁₁ClN₂O₅S
Molecular Weight (g/mol): 330.75
Reference logD: -1 @pH: 6.8

pKa Table

ver: 8.0.0002

SI Trans Time (h) = 3.3 Mean Abs Time (h) = 5.535
Longest Diss. Time (h) is @ pH 1.0 = 0.0 hours
Max Abs Dose (S*) = 3.076E+3 mg Max Abs Dose (M) = 2.051E+3 mg

Support Files
Furosemide.dsd Furosemide.psd
Furosemide.spd Furosemide.ztd

Dosage Form: IR Tablet

Initial Dose (mg): 100
Subsequent Doses (mg): 0
Dosing Interval (h): 0
Dose Volume (mL): 250

pH for Reference Solubility: 7.2
Solubility (mg/mL @pH=7.2): 2.25
Mean Precipitation time (sec): 900
Diff. Coeff. (cm²/s x 10⁻⁵): 0.878
Drug Particle Density (g/mL): 1.2

User PSD (1 bins)

Effective Permeability

Source: Human

Peff (cm/s x 10⁻⁴): 0.3
Sim Peff x 10⁻⁴ (Human): 0.3

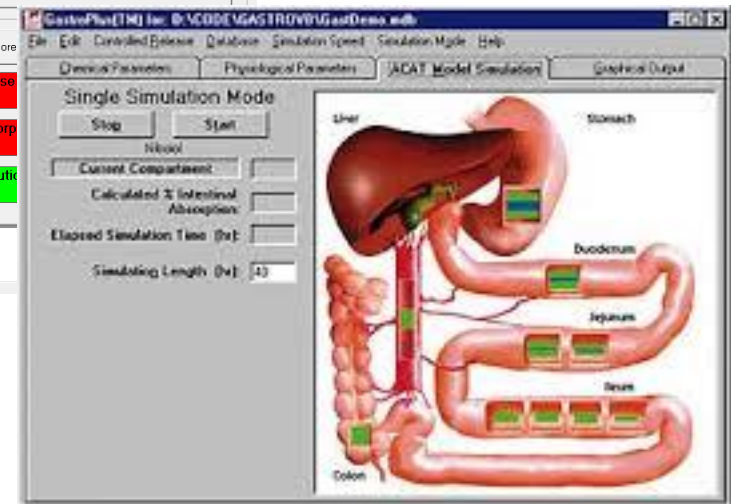
Convert from User Data

Biore

Dose

Absorp

Dissolut



- ✓ Tecnologia computacional - grande potencial
 - ✓ Descoberta e desenvolvimento de novos fármacos
 - ✓ Simulação da absorção oral e pulmonar
 - ✓ Estabelecer estratégias mais racionais de desenvolvimento

Modelo ACAT

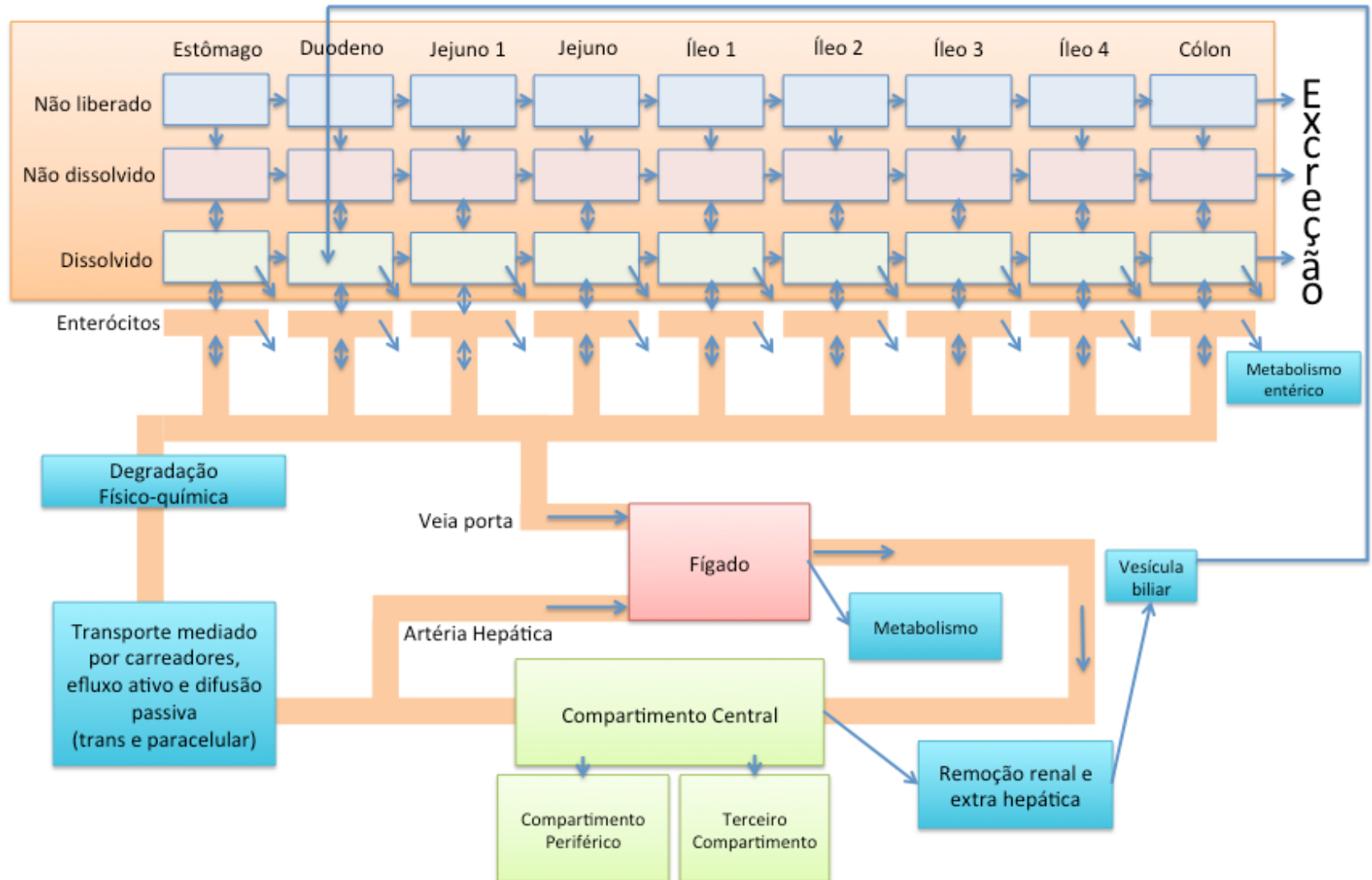
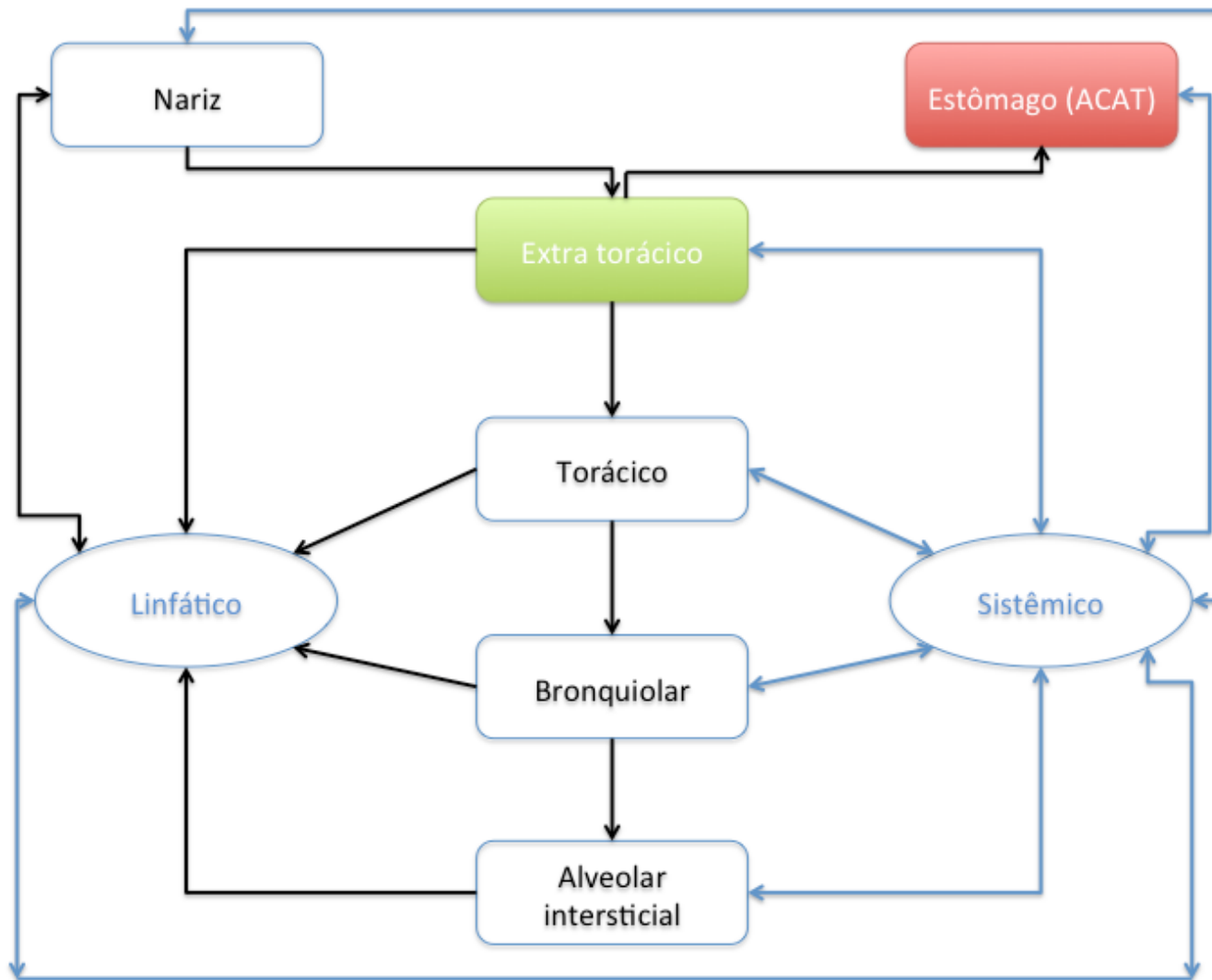


Ilustração do modelo de ACAT (*advanced compartmental absorption and transit*) ou absorção compartimental e trânsito avançado. Fonte: HUANG; LEE; YU, 2009.

Modelo ICRP 66



Divisão dos 5 compartimentos do pulmão, conforme o modelo proposto pela ICRP 66 (1995).

OBJETIVOS

Geral

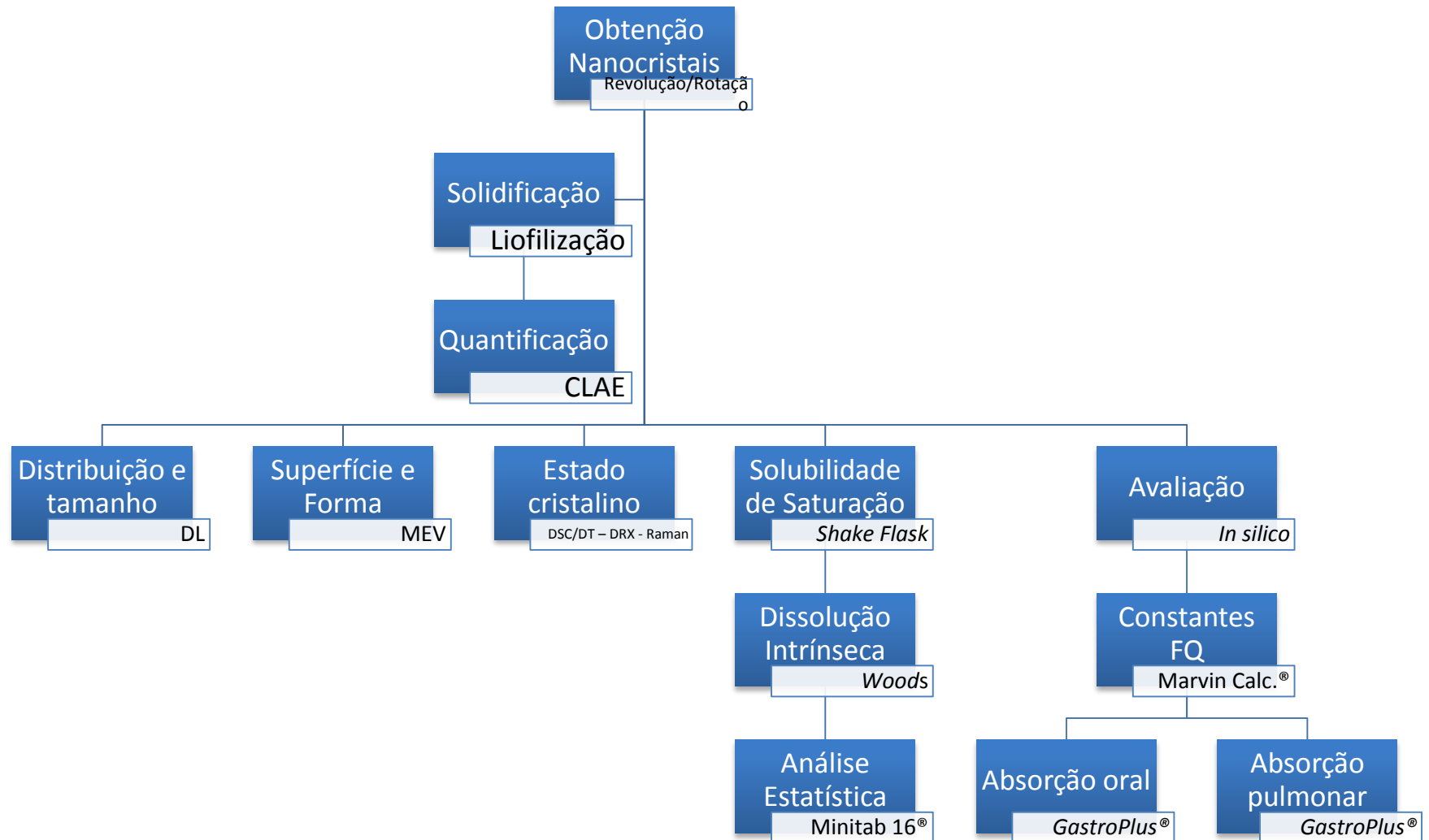
- ✓ O presente trabalho teve, como objetivos gerais, a obtenção, a caracterização físico-química e a avaliação *in silico* da absorção oral e pulmonar dos nanocristais de furosemida.

Específico

- ✓ **Obtenção dos nanocristais** de furosemida utilizando o método de moagem à alta energia por revolução/rotação.
- ✓ **Caracterização da distribuição de tamanho**, superfície e forma das partículas dos nanocristais empregando técnicas de: difração de raio laser e microscopia eletrônica de varredura.
- ✓ **Caracterização de possíveis interações e alterações** no estado cristalino dos nanocristais empregando técnicas de: calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria/termogravimetria diferencial, difração de raio X e espectroscopia Raman de baixo deslocamento.
- ✓ **Determinação da solubilidade de saturação** dos nanocristais empregando técnica Shake Flask.
- ✓ **Determinação da dissolução intrínseca** dos nanocristais utilizando instrumento Woods modificado.
- ✓ **Avaliação estatística** dos resultados da dissolução intrínseca empregando software Minitab® versão 16.
- ✓ **Avaliação *in silico*** das características físico-químicas do fármaco furosemida empregando a plataformas de quimioinformática ChemAxon's® Marvin e JChem®.
- ✓ **Avaliação *in silico* da absorção oral** dos nanocristais empregando software SimulationPlus oral model®.
- ✓ **Avaliação *in silico* da deposição** dos nanocristais nos diferentes compartimentos do sistema respiratório, assim como sua **absorção pulmonar** empregando software SimulationPlus pulmonar model®.

MATERIAL E MÉTODO

Material e Método



Preparação nanocristais

✓ Takatsuka e colaboradores (2009)

✓ Nano Pulverizer NP-100

Condições da nanopulverização.

?

Parâmetros		
Primeira Etapa		
Furosemina	Quantidade	10g
Veículo	Concentração	0,3% p/v MC
	Volume	0,1% p/v Tween 80
		50 mL
Velocidade (Revolução)	?	1500 rpm
Tempo de Mistura	?	15 minutos
Esferas de Zircônia	Diâmetro	0,1mm
	Quantidade	35g
Segunda Etapa		
Velocidade (Revolução)	?	400 rpm
Tempo de Mistura	?	1 minuto
Veículo	Volume	50 mL

?

Liofilização

- ✓ Nanossuspensões (10 g) e glicose (1 g)
- ✓ Congeladas com o auxílio de acetona e nitrogênio líquido a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$
- ✓ Liofilizadas (Christ Alpha 1-5[®])
 - ✓ 48 horas
 - ✓ 0,120 mbar

Quantificação Furosemida

- ✓ Nielsen e colaboradores (2013).
 - CLAE/detector UV/VIS - 274 nm (Shimadzu Co.)
 - A coluna cromatográfica C18 (5 μm , 200 mm x 4.6 mm)
 - Fase móvel
 - água, tetraidrofurano e ácido acético (70:30:1, v/v/v)
 - Fluxo 1,5 mL min⁻¹

Difração de raio *laser*

- ✓ Mastersizer 2000® Malvern Instruments
 - Diluição 20 vezes em água purificada
 - Sonicadas 10 min
 - O tensoativo polisorbato 80 (0,01% p/v)
 - Diâmetro médio ponderado pelo volume (D[4,3])
 - Diâmetro médio ponderado pela superfície (D[3,2])
 - d0,1, d0,5, d0,9
 - índice de polidispersividade

Microscopia eletrônica de varredura

- ✓ SU-3400[®] Hitachi High Technologies
 - Tensão de aceleração de 15,0 kV
 - Aumento de 5.000 a 50.000 vezes

Calorimetria exploratória diferencial

- ✓ Exstar DSC 7020®
 - Recipientes de alumínio
 - Sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹)
 - 2mg das amostras
 - furosemida pó
 - mistura física (fármaco + excipientes, 1:1)
 - nanocristais
 - Aquecimento
 - razão de 5 °C min⁻¹
 - 25 a 400 °C.

Termogravimetria

- ✓ Termobalança STA-409 PC Luxx[®]
 - Em recipientes de platina
 - Sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL min⁻¹)
 - 5 mg de amostras
 - Aquecimento
 - razão de 5 °C min⁻¹
 - 25 a 600 °C

Difração de raio X

- ✓ Difração de raio X (Rigaku Miniflex II®)
 - radiação Cu K α (40 kV, 25 mA)
 - analisadas a 2θ de tamanho de passo
 - entre 0,06 e 40°
 - tempo de passo de 0,5° min⁻¹

Espectroscopia Raman de baixo deslocamento

- ✓ Vehring e colaboradores (2012)
 - Laser iônico de argônio
 - $\lambda=514,5$ nm (100 e 500 mW).
 - espectrofotômetro de único estágio acoplado a filtros adicionais e sensor fotoelétrico (CCD) resfriado com nitrogênio líquido a -65 °C.

Solubilidade de saturação

- ✓ Löebenberg e Amidon (2000)
 - *Shake Flask*
 - água e soluções valores de pH 1,2, 2,0, 6,0, 6,8 e 7,2
 - Furosemida, nanocristais e mistura física
 - furosemida, glicose, metilcelulose, polissorbato e metilparabeno (49:49:1,5:0,5 partes)
 - Sonicados por 2 min
 - Shaker
 - agitação de 150 rpm, a 37 °C por 48 horas.
 - Amostras filtradas - filtro PVDF 0,45 µm
 - CLAE

Dissolução intrínseca

- ✓ Yu e colaboradores (2004)
 - ✓ Dissolutor e instrumento *Woods*
 - ✓ Superfície de 0,5 cm²
 - ✓ Furosemida e seus nanocristais
 - ✓ Compactados em discos
 - ✓ Força de compressão de 1 tonelada por 30 segundos
 - ✓ 200 mL de diferentes meios de dissolução a 37 °C
 - pH 1,2 (SGF)
 - tampão acetato pH 4,5
 - pH 6,8 (SIF)
 - 274 nm (em meios pH 4,5 e 6,8)
 - 278 nm (no meio de pH 1,2)
- ✓ *Avaliação estatística Minitab®*

Avaliação da absorção *in silico*

- ✓ Avaliação da absorção *in silico* oral (GastroPlus®)
 - **voluntários sadios**
 - **sexo masculino**
 - **18 anos de idade**
 - **82 Kg**
 - Modelo de absorção de primeira ordem de três compartimentos
 - *P_{eff}* da furosemida de $0,3 \times 10^4 \text{ cm/s}$
 - Fisiologia estomacal no estado alimentado e jejum
 - Biodisponibilidade absoluta de 60%
 - Volume de distribuição de 2,7 L
 - **99% da furosemida ligada à albumina plasmática**
 - **tempo de meia vida de 2 horas**
 - **depuração renal de 7 L/hora**
 - 24h para simulação oral
- ✓ Avaliação da absorção *in silico* pulmonar
 - ICRP 66
 - 18 horas de avaliação



Fonte: <http://www.femipa.org.br/blog/wp-content/uploads/estudohuano.jpg>

RESULTADO E DISCUSSÃO

Distribuição e tamanho médio de partícula

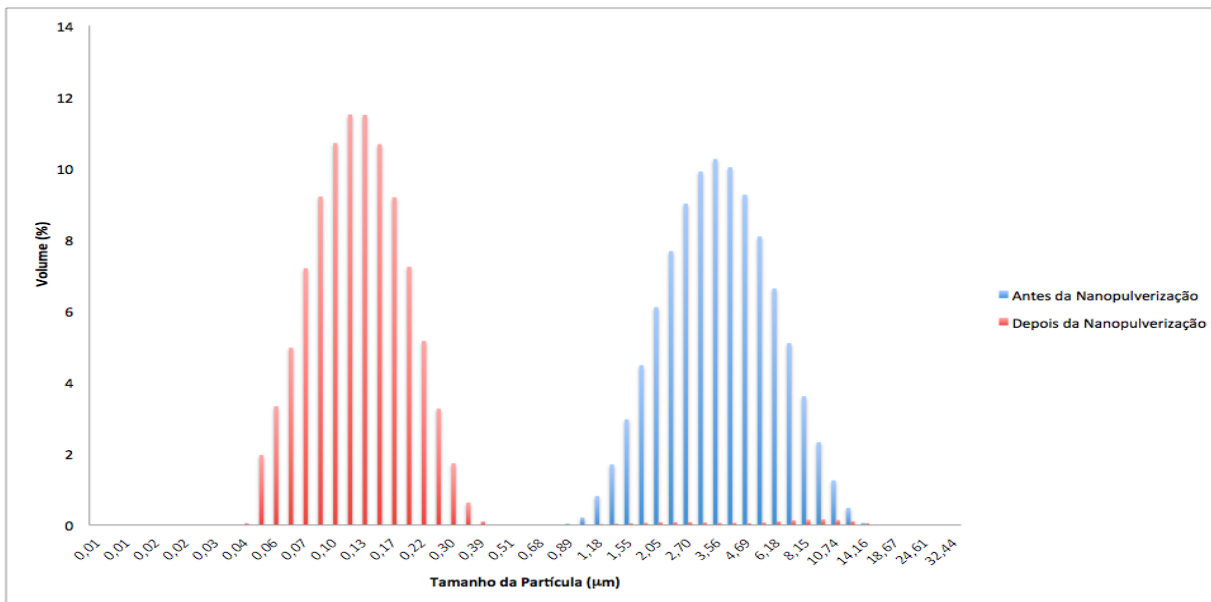


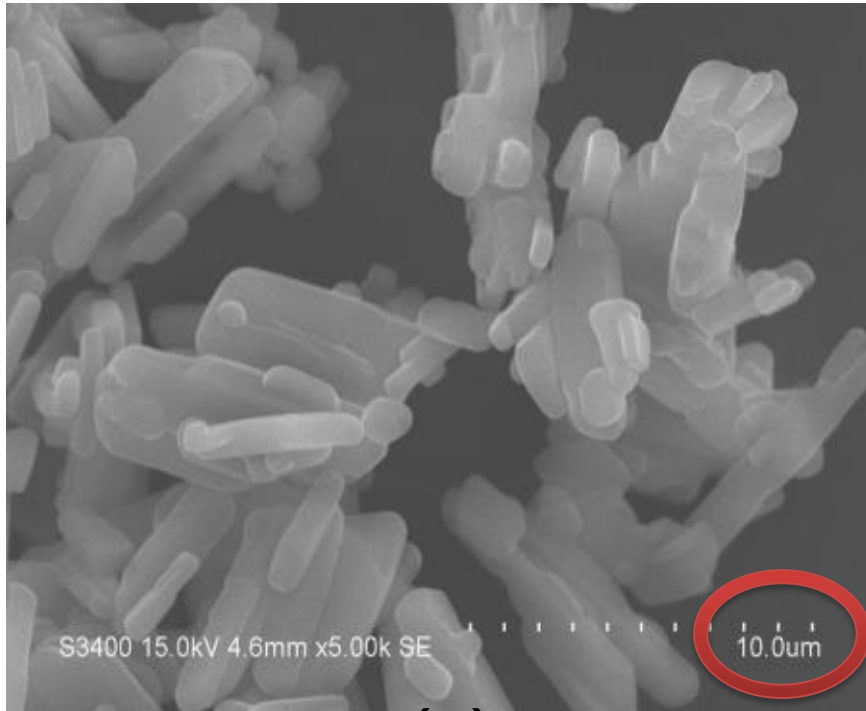
Figura 1 - Distribuição de tamanho de partícula, por DL, antes e após nanopulverização.

Tabela 1 - Caracterização do tamanho de partícula antes e depois da nanopulverização por DL

Parâmetros de caracterização	Antes	Depois
Método	DL (µm)	DL (µm)
<i>Diâmetro Médio-D[4,3]</i>	7,100	0,231
<i>Diâmetro Médio-D[3,2]</i>	3,232	0,111
<i>d0,1</i>	1,896	0,069
<i>d0,5</i>	3,643	0,122
<i>d0,9</i>	7,095	0,222
<i>Polidispersividade</i>	0,427	0,232

30 X

Microscopia eletrônica de varredura



(a)



(b)

Figura 2 - (a) Furosemida antes da nanopulverização e (b) nanocristais de Furosemida, por MEV.

Calorimetria exploratória diferencial

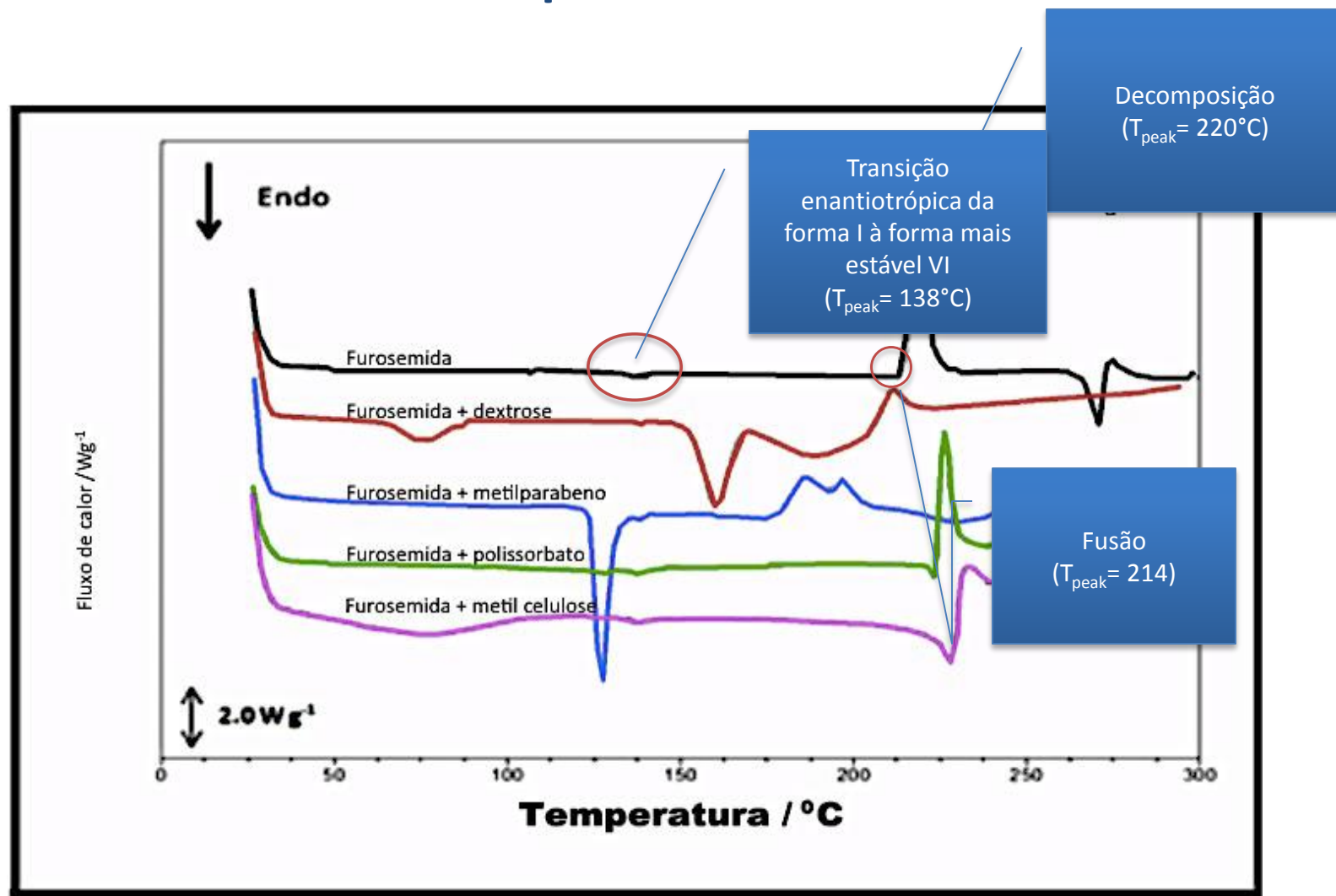


Figura 3 – a) curvas de DSC das misturas binárias;

Calorimetria exploratória diferencial derivada

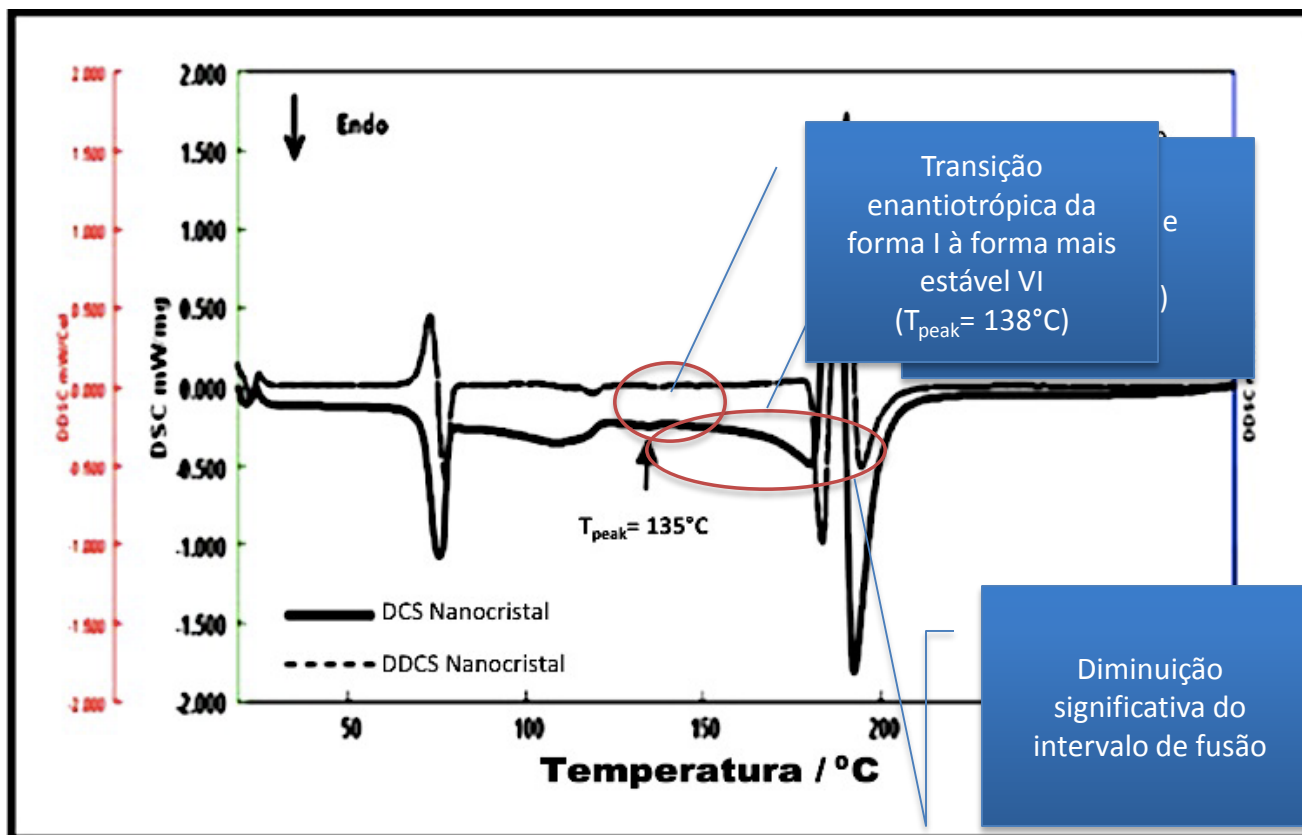


Figura 4 - b) curvas DSC/ e curva da primeira derivada (DDSC) dos nanocristais de furosemida

Difração de raio X

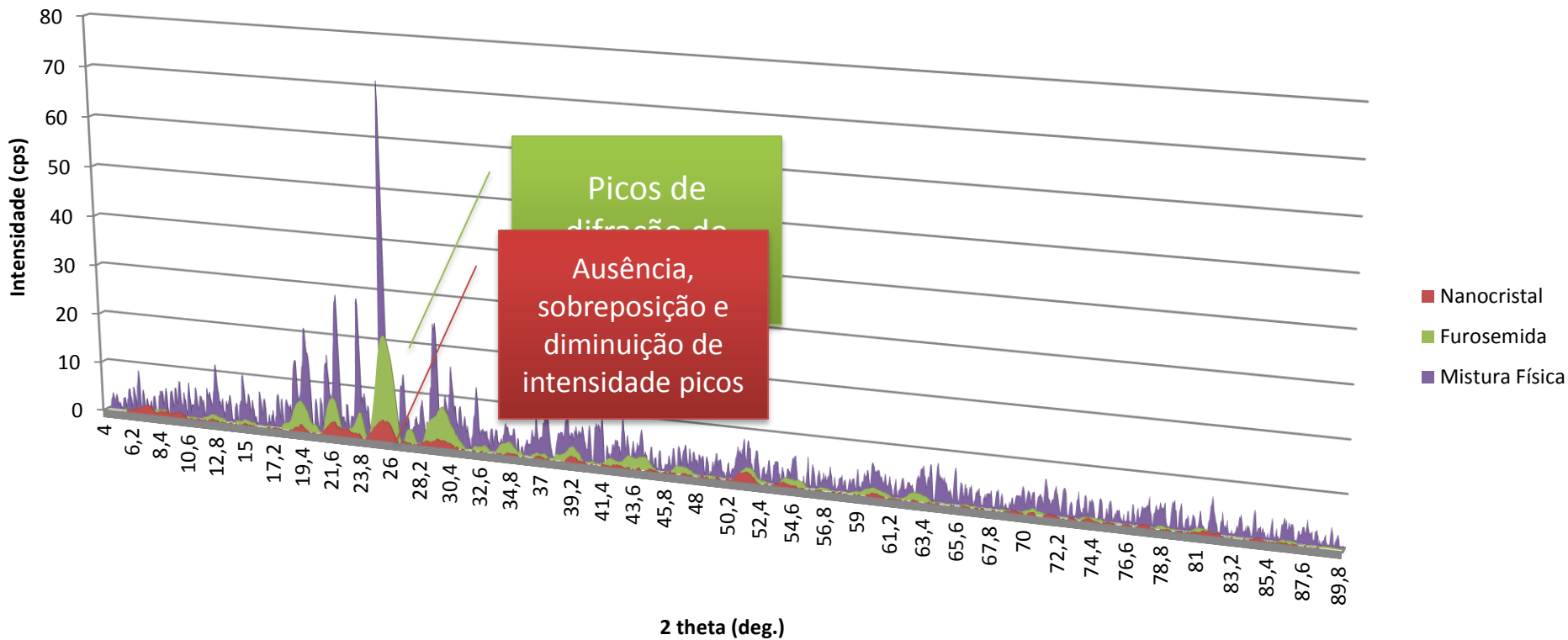


Figura 5 - Difratograma da Furosemida matéria-prima, mistura física (Furosemida e Metilcelulose) e Furosemida nanocrystal.

Espectroscopia Raman de baixo deslocamento

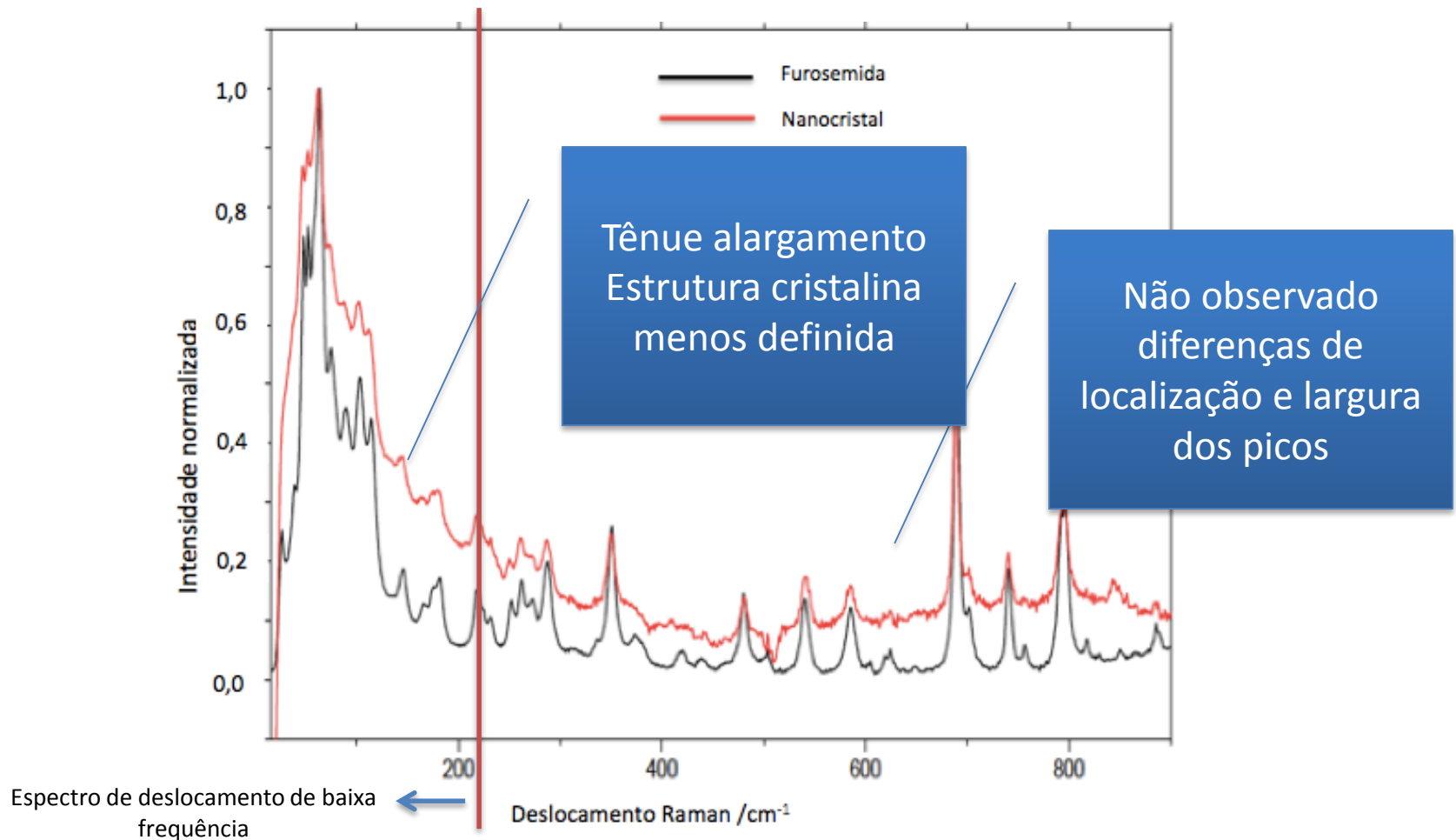


Figura 6 - Espectro de deslocamento Raman da furosemida e seus nanocristais.

Solubilidade de saturação

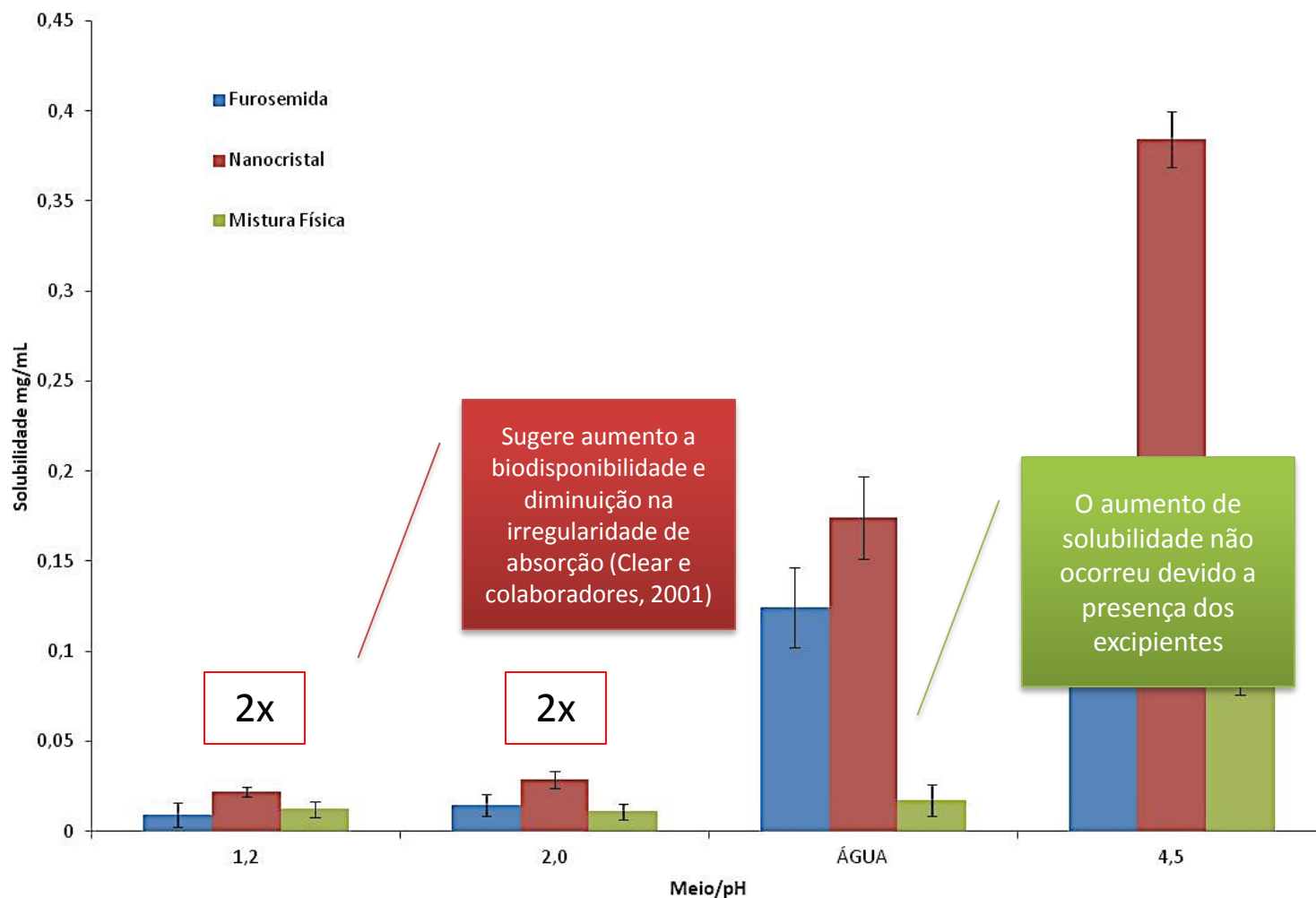


Figura 7 - Solubilidade de equilíbrio da furosemida matéria-prima e dos nanocristais e mistura física em água e soluções tampões de valores de pH 1,2; 2,0; e 4,5.

Solubilidade de saturação

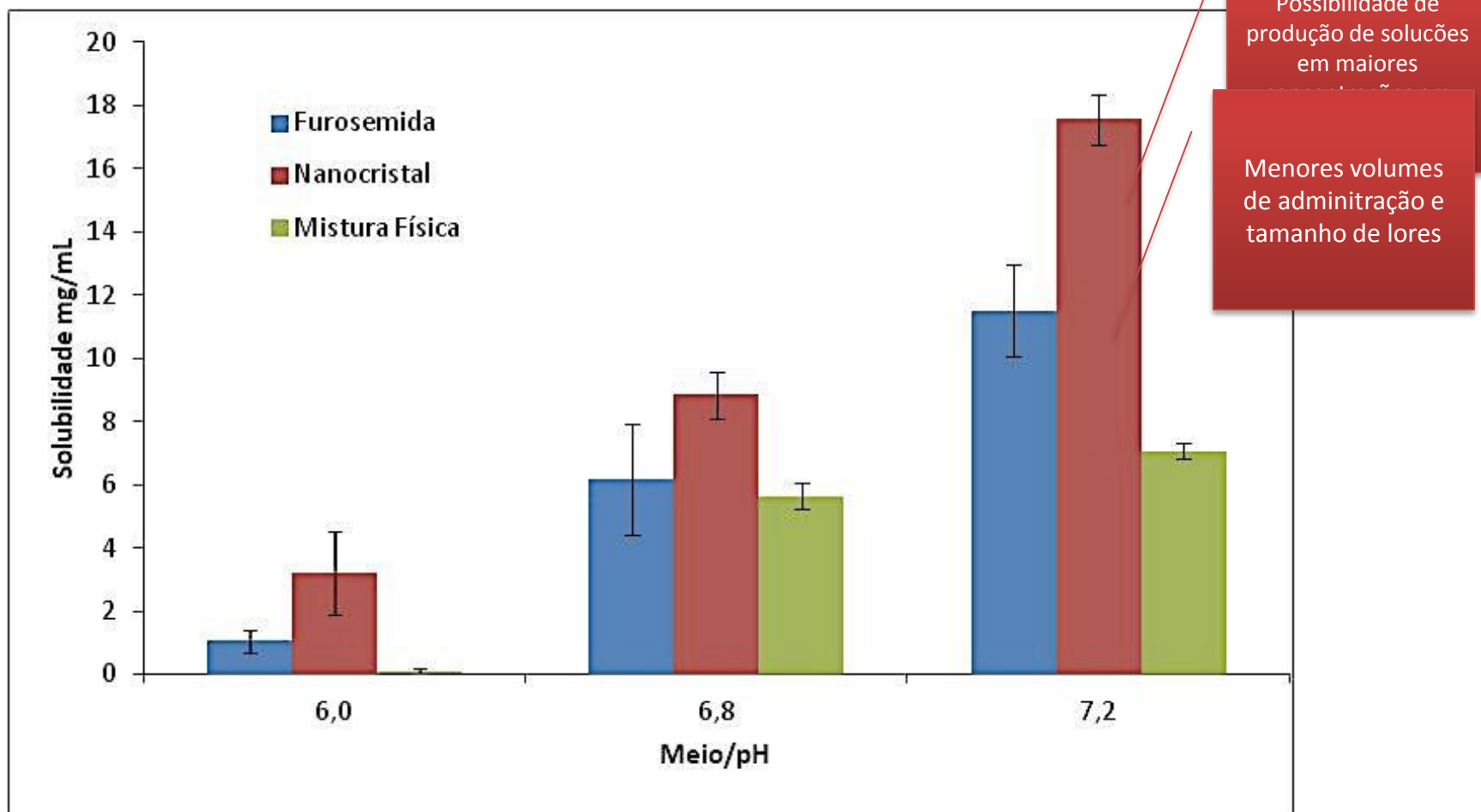
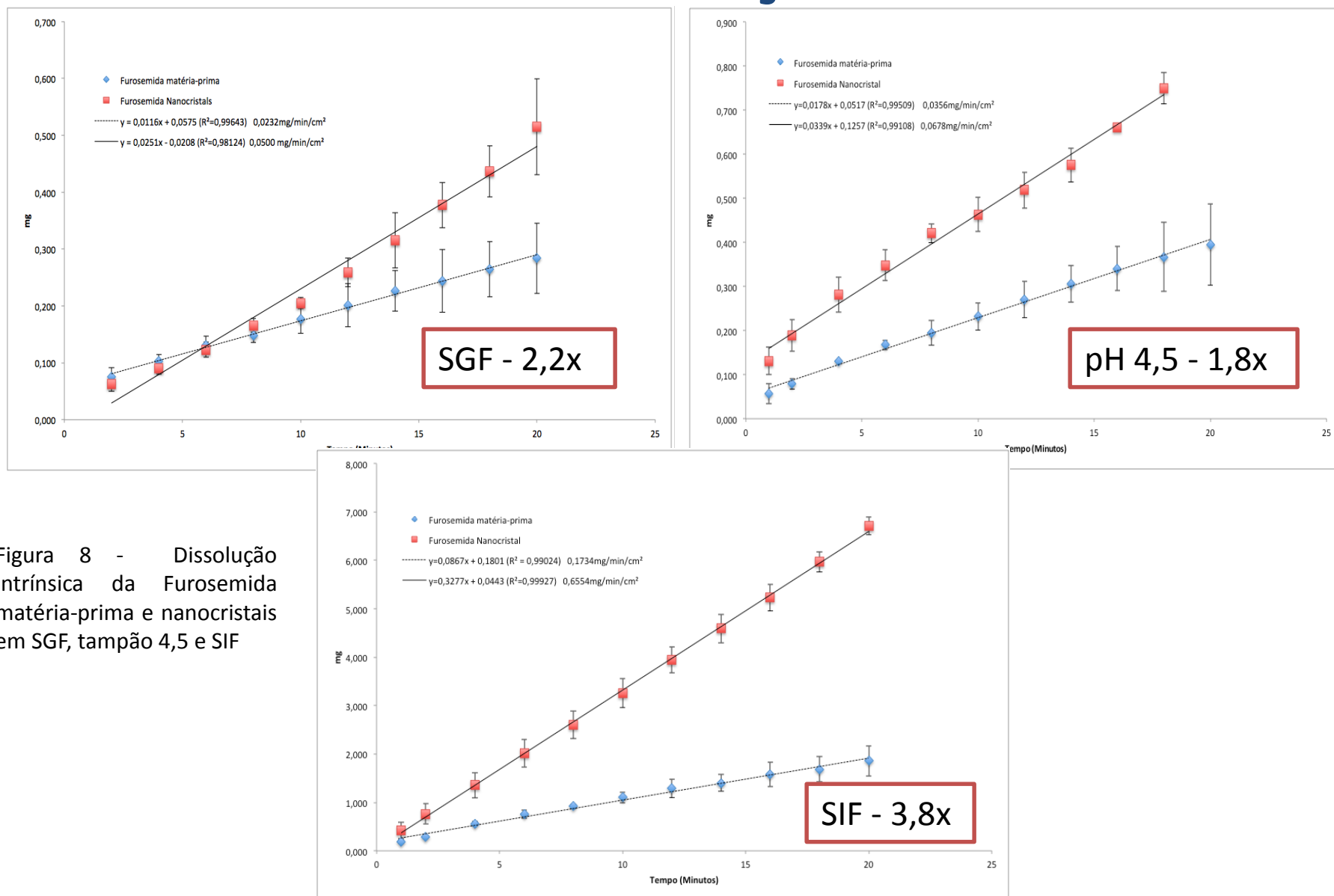


Figura 8 – Solubilidade de equilíbrio da furosemida matéria-prima e dos nanocristais e mistura física em soluções tampões de valores de pH 6,0; 6,8; e 7,2.

Velocidade Dissolução intrínseca



Avaliação *in silico*

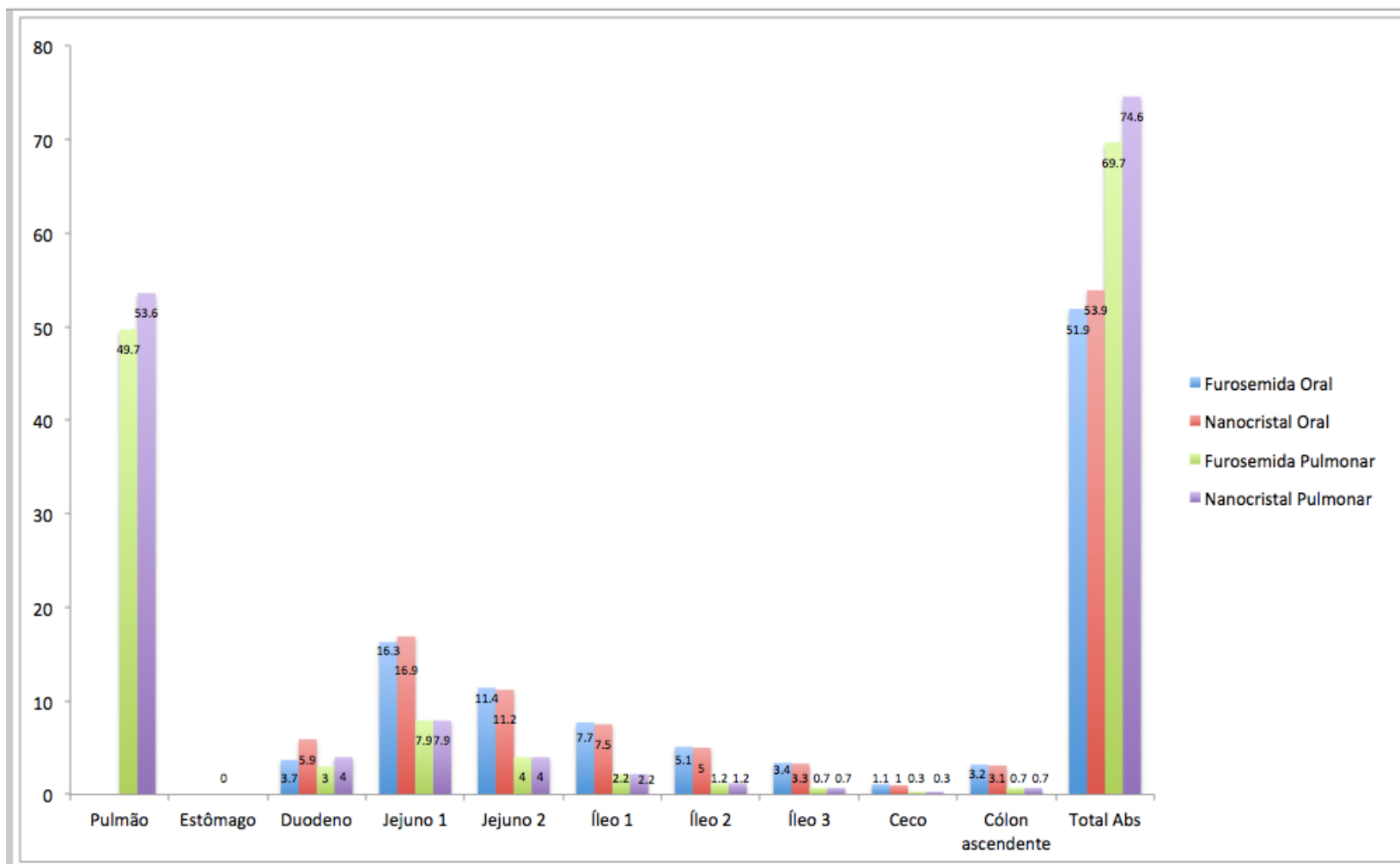


Figura 9 - Fração absorvida (%) de furosemida nos diferentes compartimentos com relação às diferentes formas farmacêuticas e vias de administração.

CONCLUSÃO

Os nanocristais de furosemida apresentam potencial aplicação no aprimoramento das formas farmacêuticas existentes e no desenvolvimento de formas farmacêuticas inovadoras, para administração pulmonar.

REFERÊNCIAS

AMBROGI, V. et al. Use of SBA-15 for furosemide oral delivery enhancement. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1-2, p. 43-48, May 2012.

AMIDON, G. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p.413-420, Mar. 1995.

ANDERSON, A. M.; WORSTER, M. G. Periodic ice banding in freezing colloidal dispersions. **Langmuir**, v. 28, n. 48, p. 16512-16523, 2012.

ARTURSSON, P. Epithelial transport of drug in cell culture. I: A model for studying the passive diffusion of drugs over intestinal absorptive (Caco-2) cells. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, n. 6, p. 476-482, June 1990.

ARTURSSON, P.; PALM, K.; LUTHMAN, K. Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1/3, p. 27-43, Mar. 2001.

ATKINS, P.; PAULA, J. **Físico-química: fundamentos**. Rio de Janeiro: GEN: LTC, 2011. 493 p., il.

AUGUSTIJNS, P. et al. A review of drug solubility in human intestinal fluids: implications for the prediction of oral absorption. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. S928-S987, Aug. 2013.

AULTON, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 678 p.

BABU, N. J. et al. Conformational and synthon polymorphism in furosemide (Lasix). **Crystal Growth & Design**, v. 10 n. 4, p. 1979-1989, 2010.

BARTOLOMEI, M. et al. Physico-chemical characterization and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. [Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis](#), v. 40, n. 5, p. 1105-1113, Mar. 2006.

BASA, S. et al. Production and in vitro characterization of solid dosage form incorporating drug nanoparticles. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 34, n. 11, p. 1209-1218, Nov. 2008.

DOLENC, A. et al. Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 376, n. 1/2, p. 204-212, July. 2009.

DRESSMAN, J. B.; LENNERNÄS, H. **Oral drug absorption: prediction and assessment**. Hardcover: Marcel Dekker, 2000.

DRESSMAN, J. B. et al. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 591-602, July 2007.

DURÁN, N. et al. Tecnologia de nanocristais em fármaco. **Química Nova**, v. 33, p. 151-158, 2010.

ELAN Pharma International Ltd. Elaine Merisko-Liversidge. **Stabilization of active agents by formulation into nanoparticulate form**: CA2460436 A1. World Patent, 13 Sept. 2002, 27 mar. 2003.

_____. James Cunningham et al. **Milling microgram quantities of nanoparticulate candidate compounds**: US 20040173696 A1. World Patent WO 2004/058216 A2, 17 Dec. 2003, 9 Sept. 2004.

LIVERSIDGE, G. G.; CUNDY, K. C. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs. I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. **International Journal Pharmaceutics**, v. 125, n. 1, p. 91-97, Oct. 1995.

LIVERSIDGE, G. G. Drug nanoparticles for improved drug delivery. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF CONTROLLED RELEASE OF BIOACTIVE MATERIALS, 23., 1996, Kyoto. **Annals... Kyoto**: [s.e.], 1996.

LOBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 3-12, July 2000.

LOUIS, B.; AGRAWAL, V. K.; PADMAKAR, V. K. Prediction of intrinsic solubility of generic drugs using MLR, ANN and SVM analyses **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 9, p. 4018-4025, Sept. 2010.

MOUTON, J. W. et al. Pharmacokinetics of itraconazole and hydroxyitraconazole in healthy subjects after single and multiple doses of a novel formulation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 12, p. 4096-4102, Dec. 2006.

MÜLLER, R. H.; BÖHM, B. H. L. Nanosuspensions. In: MÜLLER, R. H.; BENITA, S.; BÖHM, B. H. L. (Eds.). **Emulsions and nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs**. Stuttgart: Medpharm Scientific, 1998. p. 149-174.

MÜLLER, R. H.; BÖHM, B. H. L.; GRAU, M. J. Nanosuspensions – formulations for poorly soluble drugs with poor bioavailability – 1st communication: production and properties. **Pharmaceutical Industries**, v. 61, p. 74-78, 1999a.

_____. Nanosuspensions – formulations for poorly soluble drugs with poor bioavailability – 2nd communication: stability, biopharmaceutical aspects, possible drug forms and registration aspects. **Pharmaceutical Industries**, v. 61, p. 175-178, 1999b.

TAKATSUKA, T. et al. Nanosizing of poorly water soluble compounds using rotation/revolution mixer. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 57, n. 10, p. 1061-1067, Oct. 2009.

TEERANACHAIDEKUL, V. et al. Development of ascorbyl palmitate nanocrystals applying the nanosuspension technology. **International journal of Pharmaceutics**, v. 354, n.1, p. 227-234, Apr. 2008.

TEMTEM, M.; NEVES, F.; WINTERS, C. Bridging API manufacturing and formulation through particle design. **European Industrial Pharmacy**, v. 17, p. 13-17, June 2013.

THERAPEUTIC SYSTEMS RESEARCH LABORATORIES **BCS Classification System**. Disponível em: <<http://166.78.14.201/tsrlinc.com/services/bcs/results.cfm>>. Acesso em: 23 mar. 2013.

YEE, S. In vitro Permeability Across Caco-2 Cells (Colonic) Can Predict In Vivo (Small Intestinal) Absorption in Man - Fact or Myth. **Pharmaceutical Research**, v. 14, n. 6, p. 763-766, June 1997.

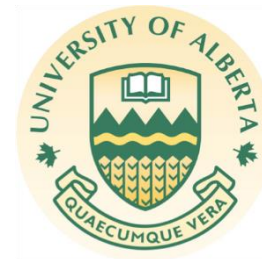
YOUAM, I.; MUROWCHICK, J. B.; YOUANA, B. C. Entrapment and release kinetics of furosemide from pegylated nanocarriers. **Colloids and Surfaces B. Biointerfaces**, v. 94, p. 133-142, June 2012.

YU, L. X. et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extension. **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 7, p. 921-925, July 2002.

YU, L. X. et al. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International**



Estágio de Curta Duração



✓ *Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science - University of Alberta*





Estágio de Curta Duração



✓ *Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science - University of Alberta*

