UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e avaliação *in vitro* de matrizes de cetoprofeno para
liberação prolongada

Claudia Hernandez

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Profa.: Dra. Vladi Olga Consigliere

São Paulo

2004

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Hernandez, Claudia
H557d Desenvolvimento e avaliação *in vitro* de matrizes de cetoprofeno
para liberação prolongada / Claudia Hernandez. -- São Paulo,
2004.
176p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Consiglieri, Vladi Olga

1. Comprimido : Farmacotécnica 1. T. II. Consiglieri,
Vladi Olga, orientador.

615.43 CDD

Claudia Hernandez

Desenvolvimento e avaliação *in vitro* de matrizes de cetoprofeno para liberação
prolongada

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa.: Dra. Vladi Olga Consigliere
Orientador/presidente

Prof. Dr. Fox de Jesus Ribeiro Gomes de Lima
1º examinador

Profa. Dra. Juliana Maldonado Marchetti
2º examinador

São Paulo, 07 de outubro de 2004.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	4
2. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1 FÁRMACOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS	9
2.1.1. <i>Histórico</i>	9
2.1.2. <i>Conceitos e classificação dos antiinflamatórios</i>	10
2.1.3. <i>Inflamação</i>	11
2.1.4. <i>Propriedades farmacológicas e mecanismo de ação</i>	13
2.1.5. <i>Precauções</i>	18
2.1.6. <i>Farmacocinética</i>	19
2.1.7. <i>Efeitos colaterais e contra-indicações</i>	23
2.1.8. <i>Interações medicamentosas</i>	27
2.1.9. <i>Propriedades químicas</i>	29
2.1.10. <i>Propriedades relevantes para dissolução do fármaco</i>	33
2.1.11. <i>Produtos comercializados</i>	34
2.2. PRINCIPAIS ASPECTOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACO	34
2.2.1. <i>Generalidades</i>	34
2.2.2. <i>Vantagens</i>	43
2.2.3. <i>Desvantagens</i>	44
2.2.4. <i>Mecanismos de liberação</i>	44
2.3. DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS	51
2.3.1. <i>Histórico</i>	51
2.3.2. <i>Estudos de dissolução</i>	55
2.4. MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS PARA OBTENÇÃO DE MATRIZES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA	68
3. OBJETIVO	82
4. MATERIAIS E MÉTODOS	84
4.1. MATERIAL	85
4.2. DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E DELINEAMENTO DE EXPERIMENTOS	87
4.3. MÉTODOS	95
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	109
6. CONCLUSÃO	161
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	163

1. INTRODUÇÃO

A via mais freqüentemente empregada para administração dos fármacos é a oral. Embora alguns sejam destinados à dissolução na boca, a maior parte deles é deglutida. As cápsulas e os comprimidos constituem a quase totalidade das formas farmacêuticas para administração de sólidos por via oral, pois são eficazes e proporcionam facilidade de manipulação, identificação e administração para o paciente, além de serem produzidas em larga escala e baixo custo. Do ponto de vista farmacêutico, as formas sólidas são mais estáveis que as formas líquidas e, assim, são preferidas para os fármacos pouco estáveis (ANSEL e POPOVICH, 2000; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

A população de pacientes com doenças crônicas ou complicações de outras doenças tem aumentado recentemente. Estas situações necessitam de administração de fármacos por um longo período e administração de muitos medicamentos simultaneamente o que pode levar ao aumento de não aderência ao tratamento. Este problema é sério para fármacos de curta meia-vida biológica, pois os mesmos devem ser administrados mais freqüentemente. Um meio de resolver este problema é encontrar uma forma farmacêutica capaz de liberar o fármaco gradualmente (REMGINGTON, 2000).

Liberação prolongada, ação controlada, ação prolongada, liberação programada são expressões usadas para identificar sistemas de administração de substâncias ativas que são concebidas para se atingir um efeito terapêutico prolongado por liberação continuada do fármaco por um período de tempo prolongado após a administração de uma única dose de fármaco. A principal proposta para o desenvolvimento desses sistemas de liberação controlada é de aumentar a segurança do produto farmacêutico e estender a duração da ação farmacológica, ou seja, os fármacos são liberados a velocidades pré-definidas, por um período de tempo prolongado após a sua administração (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986; BANAKAR, 1992).

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) estão entre os agentes mais comumente utilizados nos Estados Unidos e permanecem como o principal agente no tratamento de muitas doenças reumáticas sendo o maior uso entre a população idosa, pois a prevalência das doenças reumáticas aumenta com a idade avançada. Foi estimado que de 10

a 15 % da população com 65 anos de idade ou mais velhos utilizam AINEs. Alguns pesquisadores estimaram que 5 a 10% da população adulta americana, ou 15 milhões a 25 milhões de pessoas, utilizam antiinflamatórios não esteroidais regularmente (FENNERTY, 2001).

O cetoprofeno é um antiinflamatório não esteroidal amplamente utilizado em distúrbios dos músculos e articulações tais como osteoartrite, tendinite, bursite, etc. Este fármaco requer administração freqüente para manutenção da concentração terapêutica no plasma devido sua curta meia-vida biológica (DAVIES, SALEH, 2000; HUANG, 2000; EL-KAMEL, SOKAR e AL GAMAL, *et al.*, 2001; VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2002)

O cetoprofeno é uma molécula interessante para formulações de liberação controlada devido sua curta meia-vida de eliminação do plasma. Isto indica uma tendência à diminuição de efeitos colaterais no trato gastrointestinal, com vantagens terapêuticas devido a menor freqüência de administração, o que resulta em maior adesão do paciente ao tratamento e no uso de menores quantidades de fármaco para gerar o efeito terapêutico. No entanto, é um fármaco fracamente solúvel em condições ácidas devido ao seu perfil de solubilidade pH dependente, e como baixa solubilidade é geralmente associada a baixa biodisponibilidade, isto apresenta um grande desafio durante o desenvolvimento da formulação (VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2002).

Os comprimidos matriciais são bastante indicados dentre os métodos que permitem prolongar a liberação de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida. A técnica para obtenção de matrizes é simples, barata e não requer o uso de equipamentos específicos. O princípio das matrizes consiste no controle da liberação, através do uso de polímeros em mistura com o fármaco, que retardam a dissolução.

Não existem métodos de dissolução descritos em Farmacopéias de comprimidos contendo cetoprofeno de liberação controlada. Assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver formulações de comprimidos de liberação controlada contendo 200 mg de

cetoprofeno, empregando-se matriz de polímero derivado de celulose com liberação máxima em 12 horas e posterior comparação dos perfis de dissolução com os produtos disponíveis no mercado.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fármacos antiinflamatórios não esteroidais

2.1.1. Histórico

Os fármacos antiinflamatórios, também denominados antiflogísticos, são freqüentemente estudados juntamente com os antipiréticos e analgésicos, tendo em vista a semelhança de suas propriedades farmacológicas. Alguns são excelentes antiflogísticos com pequena potência analgésica e antipirética, enquanto outros manifestam predominante efeito antipirético e analgésico (ZANINI, OGA, 1989).

O uso de fármacos antiinflamatórios com ação específica no tratamento de doenças reumáticas é um evento relativamente recente, exceto no tocante ao uso de salicilatos, que há cerca de cem anos conservam destacada posição na terapia dessas doenças (ZANINI, OGA, 1989).

A partir de 1949, o estudo dos mecanismos da inflamação e da ação de agentes antiinflamatórios desenvolveu-se aceleradamente após as primeiras constatações clínicas dos notáveis efeitos da cortisona e da fenilbutazona. Esta última foi posteriormente introduzida na terapia da artrite reumatóide e doenças correlatas. A patogênese da maioria dessas doenças é desconhecida, mas a inflamação é um fato comum a todas elas. Por mais de uma década, a pesquisa de antiinflamatórios concentrou-se no campo de esteróides, verificando-se que alguns dos novos esteróides sintéticos eram mais potentes que os de ocorrência natural. O interesse pelos antiinflamatórios não- esteroidais foi despertado somente na década de 1960, com o aparecimento de novos fármacos. Assim, em 1963, a indometacina foi introduzida e apresentou proeminentes efeitos no tratamento da espondilite anquilosante e da artrite gotosa aguda. Surgiram, em seguida, os derivados do ácido antranílico (ácido mefenâmico e ácido flufenâmico) e os derivados dos ácidos arilalcanóicos, notadamente o ibuprofeno, naproxeno e o cetoprofeno (ZANINI, OGA, 1989).

Os agentes antiinflamatórios, além do emprego nas doenças reumáticas, têm destacada utilidade em dermatologia, oftalmologia, doenças vasculares e em transplante de órgãos. Entretanto, esses agentes apenas moderam a intensidade dos sinais e sintomas da

inflamação, não eliminando sua causa. Persiste ainda a necessidade de se desenvolver classe verdadeiramente nova de agentes que sejam eficazes no combate ao fator etiológico da doença (ZANINI, OGA, 1989).

2.1.2. Conceitos e classificação dos antiinflamatórios

Antiinflamatório é o agente que reduz ou previne um ou mais componentes da reação inflamatória. Sob o ponto de vista clínico, esses fármacos devem ser eficazes em doses que não provoquem efeitos colaterais intensos. Anti-reumático é o agente que, clinicamente, alivia as manifestações de diferentes distúrbios reumáticos. Os antiinflamatórios podem ser reunidos em dois grandes grupos: os esteróides e os não esteróides (ZANINI, OGA, 1989).

Os antiinflamatórios não esteroidais podem ser classificados em (ZANINI, OGA, 1989; REMINGTON, 2000; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003):

- Derivados do ácido salicílico: ácido acetilsalicílico, salicilato de metila, salicila, diflunisal, alogiprina, benorilato e salsalato;
- Derivados da dicetopirazolidina: fenilbutazona, ixifembutazona, sulfimpirazona, feprazona, suxibuzona e pipebuzona;
- Derivados do indolacético e indenacético: indometacina e sulindaco;
- Derivados do ácido antranílico: ácido mefenâmico, ácido flufenâmico e ácido meclofenâmico;
- Derivados dos ácidos arilpropiônicos: ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, suprofeno, oxaprozina e flurbiprofeno;
- Derivados da benzotiazina: sudoxicam e piroxicam;
- Diversos: benzidamina, ácido niflúmico, fentiazaco, fembufeno, tolmetina, bufexamaco, sais de ouro, antimaláricos e antibióticos;
- Derivados do para-aminofenol: paracetamol;
- Ácidos heteroaril acéticos: tolmetina, diclofenaco e ceterolaco;
- Fármacos utilizados no tratamento da gota: colchicina, alopurinol, probenecida, benziodarona, sulfimpirazona e benzobromarona;

2.1.3. Inflamação

Dada a complexidade do processo inflamatório, uma vez que tanto a etiologia quanto os mecanismos da patologia clinicamente importante são variáveis, não se chegou ainda a uma definição adequada da inflamação. A definição clássica de “calor, rubor, dor, tumor” também não é satisfatória, pois a inflamação é um processo dinâmico que pode evoluir através de múltiplas vias, com algumas etapas em comum (ZANINI , OGA, 1989).

Fundamentalmente, a inflamação é causada por agentes ou estímulos que modificam o equilíbrio fisiológico em uma determinada zona do tecido. Esses agentes podem ser de natureza física (radiações, calor, etc.), química (substâncias químicas irritantes, quelantes) ou biológica (fungos, bactérias, vírus, protozoários, etc.). Cada tipo de estímulo provoca um padrão característico de resposta (ZANINI , OGA, 1989; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

As respostas inflamatórias ocorrem em 3 fases distintas, sendo cada uma aparentemente mediada por diferentes mecanismos: (1) uma fase transitória aguda, caracterizada por vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar, (2) uma fase subaguda tardia, caracterizada mais proeminentemente pela infiltração dos leucócitos e células fagocitárias e (3) uma fase proliferativa crônica, em que ocorrem degeneração tecidual e fibrose (HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

As reações se iniciam pelo rompimento das membranas lisossômicas provocada pelos agentes lesivos e, conseqüentemente, liberação de enzimas proteolíticas. Estas enzimas são potentes citotóxicos e destroem as células vizinhas, liberando assim novas enzimas lisossômicas. As enzimas lisossômicas afetam várias estruturas, entre as quais os mastócitos, produtores de histamina, os granulócitos, os fibrócitos, as fibras colágenas do tecido conectivo e a substância fundamental, com conseqüente aumento da permeabilidade vascular, exsudação plasmática, migração leucocitária e proliferação de fibroblastos. Indiretamente, as enzimas atuam sobre a permeabilidade vascular, mediante

ativação ou liberação de diversos mediadores químicos, tais como a histamina, a serotonina e as cininas. Durante a evolução de edema agudo induzido experimentalmente, por exemplo com carragenina, há participação de diferentes mediadores como as cininas e as prostaglandinas acompanhadas pela migração de leucócitos polimofonucleares e mononucleares (ZANINI, OGA, 1989).

Fenômenos imunológicos são observados em certos tipos de inflamação, como artrite reumatóide, na qual ocorre reação entre antígeno (gamaglobulina), anticorpo (fator reumatóide) e complemento, com conseqüente liberação de fatores quimiotáticos. Estes fatores atraem os leucócitos, que por sua vez, fagocitam o complexo antígeno-anticorpo-complemento e liberam as enzimas contidas nos seus lisossomos. As enzimas lisossômicas lesam a cartilagem e outros tecidos, propiciando o agravamento do processo inflamatório. Durante a fagocitose ocorre também a síntese de prostaglandinas, sob ação de fosfolipases lisossômicas que liberam os ácidos graxos precursores (ZANINI, OGA, 1989).

Por outro lado, a doença inflamatória que envolve mecanismo bastante peculiar é a gota. Caracteriza-se pela precipitação ou deposição de cristais de ácido úrico nas articulações e em outros tecidos, particularmente os rins. Precedendo a crise da gota, verifica-se uma hiperuricemia, podendo o nível sérico do ácido úrico aumentar até quatro vezes em relação ao normal. O excessivo teor de ácido úrico, resultante do erro metabólico das purinas ou da glicina, leva à gota chamada primária; a crise gotosa induzida por certas doenças hematológicas e nefropatia ou por drogas como pirazinamida e diuréticos sulfonamídicos é chamada gota secundária (ZANINI, OGA, 1989).

Existem muitos mecanismos diferentes envolvidos no processo inflamatório. A capacidade de desencadear uma resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência em vista dos patógenos e das lesões ambientais, embora em algumas situações e doenças, a resposta inflamatória possa ser exagerada e duradoura, sem qualquer razão benéfica aparente (HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

2.1.4. Propriedades farmacológicas e mecanismo de ação

O cetoprofeno é um antiinflamatório não esteroideal sendo sua principal aplicação clínica como antiinflamatório utilizado no tratamento de distúrbios dos músculos e articulações tais como osteoartrite, artrite reumatóide e em doenças peri-articulares tais como tendinite e bursite, porém requer administração freqüente para manutenção da concentração terapêutica no plasma devido sua curta meia-vida biológica (RIPAMONTI, BRUERA, 1996; DAVIES, SALEH, 2000; EL-KAMEL, SOKAR e AL GAMAL, *et al.*, 2001; VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2002). Em geral, os AINEs proporcionam apenas alívio sintomático da dor e da inflamação associados à doença e não interrompem a progressão da lesão patológica do tecido (Doctor's Guide, 1998; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

É também utilizado na disminorréia, dor pós-operatória, condições dolorosas e inflamatórias que ocorrem na gota aguda e para reduzir a febre. É amplamente recomendado nas dores menores e dor de cabeça, como também no tratamento de artrite reumatóide crônica e aguda e dores em várias espécies, tais como: inflamação e sinovite em cavalos, doenças periodontais em macacos rhesus e febre em novilhos leiteiros (SOLOMON, GURWITZ, 1997; ALKATHEERI, WASFI e LAMBERT, *et al.*, 1999; VALENTA, WANKA e HEIDLAS, 1999; MARTINDALE, 1999; REMINGTON, 2000; JORDAN, WHITE WHITE, 2000; BORSARELLI, BRASLAVSKY e SORTINO, *et al.*, 2000; FENNERTY, 2001; KOKKI, TUOMILEHTO e KARVINEN, 2001; YAMANADA, ONISHI e MACHIDA, 2001; RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002; SOLINIS, CRUZ e HERNANDEZ, *et al.*, 2002; ZOVKO, ZORC e TAKAC, *et al.*, 2003; LIFESPAN, 2002; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

Quando utilizados como analgésicos e administrados como dose única ou em terapia intermitente de curto prazo, os AINEs fornecem analgesia adequada para aliviar dores de amenas a moderadas, como dor de dente, sendo eficazes somente neste tipo de dor. No entanto, têm que ser usados por 3 semanas antes que a sua ação antiinflamatória se torne evidente. Embora seus efeitos máximos sejam muito mais brandos, carecem dos efeitos

indesejados dos opióides no sistema nervoso central, incluindo depressão respiratória e desenvolvimento de dependência física (MARTINDALE, 1999; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

Como ácidos orgânicos, os compostos em geral são bem absorvidos por via oral, ligam-se altamente às proteínas plasmáticas e são excretados por filtração glomerular ou secreção tubular. A duração da ação de todos os outros AINEs está primariamente relacionada com a depuração farmacocinética dos fármacos pelo organismo. Os AINEs podem ser, a grosso modo, divididos em 2 grupos: os com meia-vida curta (≤ 6 horas) e os com meia-vida longas (≥ 10 horas). Como os AINEs são ácidos orgânicos, acumulam-se nos locais de inflamação, o que representa uma propriedade farmacocinética interessante para antiinflamatórios (HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

Os AINEs são em sua maioria ácidos orgânicos e, ao contrário do ácido acetil salicílico, atuam como inibidores competitivos reversíveis da atividade da ciclooxigenase (prostaglandina endoperóxido-sintetase) a qual está envolvida na biosíntese das PGs e tromboxanas a partir do ácido araquidônico (fosfolípidios das membranas celulares), sendo que cada fármaco inibe a ciclooxigenase por mecanismos diferentes. A maioria dos antiinflamatórios não-esteróides possui efeitos mínimos na via lipoxigenase (ZANINI, OGA, 1989; HUANG, 2000; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003). As prostaglandinas possuem um importante papel na produção da dor, inflamação e febre e, por isso, o principal uso dessa classe de compostos é para ação analgésica, antiinflamatória e antipirética. São compostos químicos de natureza lipídica, encontrados em quase todas as células e tecidos e que desempenham importantes funções no organismo, tais como: mediar a inflamação, proteger contra úlceras, regular a reprodução, elevar e baixar a pressão arterial, contração do músculo esquelético, agregação plaquetária, metabolismo e taxa de crescimento celular (SOLOMON, GURWITZ, 1997; MARTINDALE, 1999; VALENTA, WANKA e HEIDLAS, 1999; DAVIES, 1999; REMINGTON, 2000; JORDAN, WHITE, 2000; FENNERTY, 2001; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003; HONG KONG MEDICAL WEB: MEDICAL + WEB).

Estes compostos diferenciam-se dos hormônios clássicos em dois aspectos fundamentais: não são sintetizados por tipos especializados de células e nem armazenados nos tecidos que as formam. Considerando que sua vida média é muito curta, elas provavelmente atuam como mediadoras ou moduladoras no local de liberação, em vez de agirem como hormônios circulantes. Já foram identificados no homem cerca de 20 prostaglandinas (DAVIES, 1999).

O ácido araquidônico, precursor de PG e diversos compostos ativos na inflamação, é liberado de fosfolípidios de membranas, sob ação de fosfolipase ativa. A ativação da fosfolipase resulta de lesões teciduais por estímulos diversos como mecânico, químico, físico ou biológico. O ácido araquidônico assim liberado é metabolizado, inicialmente, por duas enzimas, a cicloxigenase e a lipoxigenase. A cicloxigenase catalisa a transformação do ácido araquidônico em endoperóxido PGG₂ que por sua vez, é convertido a PGH₂. Esses endoperóxidos são instáveis e tendem a se degradar, formando prostaglandinas estáveis, PGE₂, PGF₂α, PGD₂, malondialdeído (MDA) e ácido 12(S)-hidroxi-5,8,10-heptadecatriênico (HHT), além de dois produtos instáveis, prostaciclina (PGI₂) e tromboxana (TXA₂) (ZANINI, OGA, 1989).

A histamina, armazenada na maioria das células, é liberada pela injúria tecidual ou pela reação antígeno-anticorpo, ocasionando vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular, conquanto sua participação na artrite crônica seja pequena. A serotonina também participa do processo inflamatório, embora seus antagonistas não mostrem efeitos na artrite reumatóide. As cininas plasmáticas são peptídeos com potente atividade vasodilatadora, induzindo aumento de permeabilidade vascular e dor; propiciam a migração leucocitária, além de ativar a esterase C₁ com desencadeamento da reação em cascata do complemento. As PGs e outros metabólitos ativos no processo inflamatório, são inicialmente produzidos por lesão tecidual mas, a seguir, sua produção é aumentada pelo afluxo de leucócitos polimorfonucleares à área afetada. A dor que acompanha a inflamação e a lesão tecidual provavelmente resulta da estimulação local das fibras da dor e do aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia), devido em parte à maior excitabilidade dos neurônios centrais da medula espinhal. A bradicinina liberada do cininogênio plasmático e as citocinas, parecem

ser particularmente importantes na produção da dor na inflamação. Esses agentes liberam prostaglandinas e provavelmente outros mediadores que promovem a hiperalgesia. Em geral, os AINEs não afetam a hiperalgesia ou a dor causada pela ação direta das PGs, o que é compatível com o conceito de que os efeitos analgésicos desses agentes decorrem da inibição da sua síntese (ZANINI, OGA, 1989; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

Existem duas formas de ciclooxigenase, denominadas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). A COX-1 é uma isoforma constitutiva, sempre ativa, encontrada na maioria das células e tecidos normais, incluindo mucosa gástrica, intestino, rins, plaquetas, endotélio vascular e cérebro, enquanto a COX-2 é ativada em condições de inflamação por citocinas e mediadores da inflamação. Entretanto, a COX-2 também é constitutivamente expressa em determinadas áreas do rim, cérebro, pâncreas, pulmões e ovários. Enquanto a COX-1 é responsável pelas prostaglandinas que protegem a mucosa, a COX-2 não é normalmente encontrada no trato gastrointestinal. Isso explica a ocorrência acentuadamente reduzida de toxicidade gástrica com o uso de inibidores seletivos da COX-2. Ambas enzimas representam um papel na inflamação (HONG KONG MEDICAL WEB: MEDICAL + WEB; LYNCH, 1997; SOLOMON, GURWITZ, 1997; FRESTON, 1999; JORDAN, WHITE, 2000; HUANG, 2000; FENNERTY, 2001; WILEY INTERSCIENCE, 2000).

A COX-2 é uma enzima induzida que é regulada em áreas de inflamação e neoplasias. A inibição desta enzima é responsável pela ação antiinflamatória e analgésica. Entretanto, o uso de AINE não seletivo, que inibe tanto a COX-1 quanto a COX-2, resulta não só em ação analgésica e antiinflamatória, pela inibição da COX-2, mas também produz dano à mucosa gastrointestinal pelo efeito na COX-1 (ALKATHEERI, WASFI e LAMBERT, 1999; FENNERTY, 2001).

A maioria dos AINEs inibe tanto a COX-1 quanto a COX-2 com pouca seletividade ou exibe seletividade modesta para a isoforma constitutiva da COX-1. A esperança quanto à possibilidade de reter os efeitos antiinflamatórios de fármacos semelhantes ao ácido acetilsalicílico com menor potencial ulcerogênico levou aos esforços para desenvolvimento

de AINEs com maior seletividade para COX-2 versus a COX-1. Esses esforços levaram à introdução de inibidores altamente seletivos da COX-2 e ao reconhecimento de que os AINEs previamente comercializados com toxicidade gástrica muito baixa também possuem alto grau de seletividade para inibição da COX-2 (HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

O cetoprofeno tem sido utilizado em dores agudas na forma de comprimidos e injeção intramuscular. Estudos indicam que o cetoprofeno não somente diminui a exigência dos opióides mas também atinge a analgesia dos opióides. Os AINEs parecem exercer sua atividade analgésica, antipirética e antiinflamatória através do bloqueio da síntese das prostaglandinas (PG). Entretanto, os fármacos não opióides promovem uma analgesia adicional quando combinados com os opióides. Além disso, o cetoprofeno, como analgésico de fundo, reduz alguns efeitos adversos relacionadas aos opióides, tais como náusea e vômito após a cirurgia (WHITE , WONG, 1998; KOKKI, TUOMILEHTO e KARVINEN, 2001; FERRIS, VON GUTEN e EMANUEL, 2002; RIPAMONTI, BRUERA, 2004).

A regulação da temperatura corporal exige um delicado equilíbrio entre a produção e a perda de calor. O hipotálamo regula o ponto de ajuste em que a temperatura corporal é mantida. Na febre, esse ponto de ajuste encontra-se elevado, e os AINE propiciam a sua normalização. Esses fármacos não influenciam na temperatura corporal quando ela aumenta em decorrência de fatores como exercício ou elevação da temperatura ambiente (HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

A febre pode resultar de infecção ou de uma das seqüelas de lesão tecidual, inflamação, rejeição ou enxerto, processo maligno ou outro estado mórbido. Uma característica comum dessas condições consiste na maior formação de citocinas e interferon. As citocinas aumentam a síntese de PGE2 nos órgãos periventriculares na área hipotalâmica pré-óptica ou nas suas proximidades, e esta, pelo aumento de AMP cíclico, estimula o hipotálamo a elevar a temperatura corporal com o aumento na produção de calor e redução na perda de calor. Os AINEs suprimem essa resposta ao inibir a síntese de PGE2.

Os AINEs não inibem a febre causada por prostaglandina quando administradas diretamente, mas inibem a febre provocada por agentes que potencializam a síntese de citocina, que presumivelmente causam febre, pelo menos em parte, ao induzir a síntese endógena de prostaglandinas (HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

2.1.5. Precauções

O método ótimo de prevenção de danos ao trato gastrointestinal induzido pelos AINES é evitar o uso destes agentes em primeiro lugar. Esta estratégia pode ser realizada utilizando-se outros agentes farmacêuticos para analgesia, ou se o AINE for necessário, através da diminuição da dose. O efeito analgésico máximo dos AINE ocorre freqüentemente em uma dose muito menor que a dose necessária para seu efeito antiinflamatório. Devido à maioria dos pacientes utilizarem o AINE como analgésico e não como antiinflamatório, muitos deles estão recebendo uma dose que desnecessariamente aumenta o risco de dano ao trato gastrointestinal. A terapia profilática pode ser justificada em pacientes com risco de dano ao trato gastrointestinal ou naqueles que podem apresentar um risco significativo de morbidade se a complicação se desenvolver. O uso concomitante do antagonista do receptor de histamina (H_2) diminui o risco de dispepsia e ulcera duodenal induzida pelos AINEs, porém possui menos efeito na ulcera gástrica relacionada ao uso dos AINEs e nenhum efeito na prevenção das complicações causadas pelos AINEs. Doses maiores de antagonistas dos receptores de H_2 pode diminuir mais o risco de ulceração gástrica. O uso concomitante de um inibidor da bomba de prótons (omeprazol) diminui substancialmente o risco de não somente ulcera duodenal como também ulcera gástrica com uma maior eficácia quando comparado com os antagonistas do receptor de H_2 . O Misoprostol, um análogo da prostaglandina sintética, também diminui o risco de ulceração e complicações induzidas pelos AINEs. Em um estudo randômico o uso de misoprostol reduziu as complicações de ulcera em 40%. Infelizmente, o custo, dose, freqüência e efeitos colaterais do tratamento com misoprostol tem limitado o seu uso como profilático na terapia. O efeito de proteção do sucralfato tem sido eficaz na parte superior do trato gastrointestinal. Este não promove proteção da alteração da permeabilidade no intestino distal induzido pelo naproxeno (JORDAN, WHITE, 2000; DAVIES, SALEH, 2000; HUANG, 2000; FENNERTY, 2001).

A mais recente abordagem profilática é a utilização do AINE que especificamente inibe a COX-2 e poupa a COX-1. Foi observado previamente que o AINE com inibição maior da COX-2 em relação a COX-1 parecia estar associada com a baixa prevalência de ulceração e erosão gastrointestinal. O recente desenvolvimento de inibidores da COX-2 permitiu o estudo de sua relativa segurança gastrointestinal comparada com os antigos AINEs não seletivos. Os inibidores da COX-2 têm demonstrado não possuir efeito nos níveis de prostaglandinas produzida na mucosa gastrointestinal local, ainda que eles mantenham as suas propriedades antiinflamatórias e analgésicas. O seu potencial de ser mais seguro foi primeiramente observado em estudos endoscópios demonstrando que as taxas de ulceração com estes agentes são equivalentes ao placebo e significativamente menor que a taxa observada nos AINES não seletivos. O mais importante, a segurança relativa dos inibidores da COX-2 foi confirmada em dois grandes estudos randômicos, no qual o ponto final da observação foi complicações gastrointestinais. Em ambos estudos, doses maiores que o normal de inibidores da COX-2 foram utilizadas para maximizar a habilidade de detecção da diferença na segurança entre estes agentes e os AINEs não seletivos utilizados nas doses padrão. Ambos estudos também relataram uma redução estatisticamente significativa nas complicações e úlceras sintomáticas entre os participantes que receberam os inibidores da COX-2 versus aqueles que receberam AINEs não seletivos. A redução do risco relativo foi de 53 a 62% e a eficácia do tratamento clínico com inibidores da COX-2 foi similar ao obtido com tratamento com AINEs não seletivos na população com artrite (FENNERTY, 2001).

2.1.6. Farmacocinética

O cetoprofeno é facilmente absorvido através do trato gastrointestinal após administração oral. A DL_{50} oral em ratos é 101 mg/kg (MERCK Index, 1989). Por ser um ácido fraco, é bem absorvido na porção superior do duodeno (EL-KAMEL, SOKAR e AL GAMAL, 2001). O pico plasmático ocorre em cerca de 30 minutos a 2 horas após administração. Quando é administrado nas refeições sua biodisponibilidade não é alterada, porém, a absorção é diminuída. É aconselhável a administração com alimentos ou leite para redução do contato direto com a parede do estômago e evitar rápida absorção e altas

concentrações plasmáticas e, também, devido à irritação que os AINEs provocam no estômago. Quando administrado por via tópica, somente uma pequena quantidade de cetoprofeno é absorvida. O cetoprofeno é 99% ligado às proteínas plasmáticas e uma quantidade considerável de cetoprofeno é encontrada no líquido sinovial. A meia-vida de eliminação no plasma ($t_{1/2}$) é de cerca de 2 horas, sendo observadas meias-vidas ligeiramente mais longas nos indivíduos idosos (VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2002; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003). Embora alguns AINEs possuam meia-vida prolongada no idoso, a significância clínica desta diferença permanece incerta. Se as diferenças na meia-vida relacionadas com a idade fossem clinicamente relevantes, era esperado um maior impacto no risco naqueles agentes com meia vida maior ou aqueles administrados cronicamente. Entretanto, existem dados inadequados de estudos clínicos e epidemiológicos para sustentar esta afirmação. Várias características farmacológicas dos AINEs, que não foram adequadamente estudadas, isto é, toxicidade diferencial dos estereoisômeros, ciclo fútil hepático, prolongando a meia-vida, e inibição seletiva da COX-2, podem eventualmente ter maior relevância no objetivo de redução do risco de toxicidade (SOLOMON, GURWITZ, 1997). O cetoprofeno segue uma rota metabólica simples (primeiramente uma glicoronidação) levando à formação de um éster glicurônico instável que é excretado na urina (LIVERSIDGE, 1981; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003). Esta eliminação é independente da via de administração. Os pacientes com comprometimento da função renal eliminam o fármaco mais lentamente (LIVERSIDGE, 1981; BRASSARD, RITTER, 1994; SOLOMON, GURWITZ, 1997; UNITED STATES. Food and Drug Administration, 1998; MARTINDALE, 1999; HARDMAN, JORDAN, WHITE, 2000; LIMBIRD e GILMAN, 2003).

A farmacocinética de formulações de comprimidos e injeção intramuscular de cetoprofeno em crianças é desconhecida. Foi realizado um estudo em crianças entre 10 meses a 7 anos, após cirurgia, sendo que um grupo recebeu terapia oral e o outro grupo recebeu injeção intramuscular. Seguindo a administração oral, o cetoprofeno foi rapidamente absorvido com pico plasmático ocorrendo entre 0,5 h a 1 h após a administração. Estes resultados estão de acordo com publicações de resultados obtidos em adultos mostrando que o cetoprofeno é bem absorvido no trato gastrointestinal. No

tratamento de dores agudas o medicamento deve ser absorvido rapidamente para fornecer altas concentrações nos locais de ação. Neste estudo, a velocidade e a extensão da absorção do cetoprofeno foram comparadas após administração oral e intramuscular. A biodisponibilidade relativa da administração oral de cetoprofeno comparada com a administração intramuscular foi de cerca de 100% e o $T_{\text{máx}}$ (tempo máximo) foi similar (30 minutos) em ambas formulações. Portanto, não há razões farmacocinéticas para administrar cetoprofeno intramuscular em crianças conscientes (KOKKI, TUOMILEHTO e KARVINEN, 2001).

O cetoprofeno é bem absorvido a partir de forma farmacêutica de liberação controlada. O aumento nos níveis plasmáticos não ocorre antes de aproximadamente 2 a 3 horas após a administração. O pico plasmático ocorre geralmente de 6 a 7 horas após a administração. Quando administrado com alimentos a sua biodisponibilidade total (ASC – área sobre a curva) não é alterada, entretanto, a taxa de absorção é diminuída (HAMDANI, MOES e AMIGHI, 2003).

O uso de comprimidos de cetoprofeno de liberação lenta com dieta de baixa caloria e baixo teor de gordura pode aumentar a absorção do fármaco, quando comparado com refeições com alta caloria e alto teor de gordura. A administração de cápsulas de liberação controlada juntamente com refeições com alto teor de gordura causa um atraso de cerca de 2 horas para atingir a $C_{\text{máx}}$ (concentração máxima). Nem a biodisponibilidade total (ASC – área sobre a curva) nem o $C_{\text{máx}}$ são afetados. Pessoas cuja dieta é rica em calorias e gorduras podem requer um ajuste diário da quantidade de cetoprofeno a ser administrado ou pode experimentar um benefício maior com a alteração para uma dieta de baixa caloria e baixo teor de gordura (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003; LIFESPAN, 2002).

Devido à variação dos valores de pH observada no trato gastrointestinal, as matrizes de liberação controlada convencionais de fármacos ionizáveis de solubilidade pH dependente, podem aumentar as variabilidades intra e inter individual na biodisponibilidade. A incorporação de modificadores de pH nos comprimidos de liberação controlada parece ser uma abordagem óbvia, porém a seleção destes modificadores pode

não ser tão simples como inicialmente aparenta. No contexto de comprimidos de liberação controlada, um modificador de pH ideal deve ser aquele que fornece o pH desejado ao longo do tempo. A habilidade de um modificador de alterar o pH é dependente de sua constante de ionização e solubilidade (RAO, ENGH e QIU, 2003).

A administração de antiácidos que podem aumentar o pH não altera taxa e a extensão da absorção do cetoprofeno a partir de forma farmacêutica de liberação controlada (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

O clearance do cetoprofeno em crianças, após administração oral e intramuscular, é de cerca de $0,09 \text{ L h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ e a $t_{1/2}$ permaneceu entre 0,8 h e 2,2 h (média 1,5 h). Devido à meia-vida curta, não há risco de acúmulo do fármaco quando utilizado para tratamento da dor em um curto intervalo de tempo. As crianças incluídas neste estudo estavam na faixa de idade entre 10 meses a 7 anos e o peso corporal compreendeu a faixa de 10 kg a 34 kg. Somente diferenças pequenas nas propriedades farmacocinéticas foram observadas em função da idade. Após administração intramuscular de 1 mg/kg de cetoprofeno, a velocidade e a extensão da absorção do cetoprofeno foi 20% maior nas crianças abaixo de 3 anos que nas crianças mais velhas. Após a administração oral do cetoprofeno, a média da dose normalizada ($C_{\text{máx}}$) foi cerca de 10% maior e a $AUC_{0-\infty}$ foi 10% menor em crianças menores de 36 meses. Estas diferenças não significativas apóiam as descobertas prévias de que crianças em idade pré-escolar exibem farmacocinética totalmente uniforme para cetoprofeno. Além disso, os perfis farmacocinéticos obtidos neste estudo são totalmente similares àqueles relatados em adultos, onde o clearance do cetoprofeno é por volta de $0,07 \text{ L h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ e a $t_{1/2}$ entre 1 h e 4 h (MAGGI, MACHISTE e TORRE, 1999; KOKKI, TUOMILEHTO e KARVINEN, 2001).

Em formas farmacêuticas de liberação convencional, o cetoprofeno é rapidamente e eficientemente absorvido, com pico plasmático ocorrendo entre 0,5 – 2 horas. Após o pico plasmático ser atingido, ocorre uma queda abrupta na concentração plasmática terapêutica a níveis muito baixos (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002). Uma dose única de 150 mg, a concentração plasmática de cetoprofeno atinge valores entre 15-25µg/mL, a qual

é muito maior que a concentração terapêutica ativa. A concentração gastrointestinal relativamente alta e o pico plasmático associado a formulações convencionais resultam em aumento dos efeitos colaterais e a necessidade de administração diária múltipla (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002). Quando administrado juntamente com alimentos, na forma convencional, a biodisponibilidade total do cetoprofeno permanece inalterada, enquanto que a taxa de absorção é diminuída para 1 – 2 horas, a qual, entretanto não é suficiente para garantir níveis terapêuticos plasmáticos apropriados no dia todo. (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002).

2.1.7. Efeitos colaterais e contra-indicações

A utilidade clínica dos antiinflamatórios não esteroidais é restringida pelos diversos efeitos colaterais. A fenilbutazona tem implicado em necrose hepática e hepatite granulomatosa. Sulindaco, indometacina, ibuprofeno e naproxeno têm implicado em hepatite e hepatite colestática. Todos estes fármacos, incluindo a aspirina, devido sua inibição das prostaglandinas, pode interferir com a regulação da filtração glomerular e excreção renal de sódio e água. Além disso, os AINEs podem causar retenção de líquido e diminuir a excreção de sódio, seguida de hipercalemia, oligúria e anúria (REMYNGTON, 2000).

O cetoprofeno pode causar retenção de líquidos e aumentar as concentrações plasmáticas de creatinina. Em geral, esses efeitos são transitórios e ocorrem na ausência de sintomas. Todavia, são mais comuns em pacientes em uso de diuréticos ou naqueles com mais de 60 anos de idade. A função renal deve ser monitorada nesses pacientes (HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

Pode afetar o estômago, causando ulceração péptica e sangramento no trato gastrointestinal. Todavia esse efeito colateral em geral é leve e pode ser reduzido quando o fármaco é ingerido com alimento, leite ou antiácido. Isto é atribuído à habilidade desse fármaco em inibir a síntese de prostaglandinas citoprotetivas, o que tem sido considerado como o maior fator de desenvolvimento de ulceração gastrointestinal e hemorragia (DAVIES, SALEH, 2000). Na verdade, complicações gastrointestinais provenientes do uso

dos AINEs estão entre as reações adversas mais comuns encontradas no Centro para Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos, onde são estimados que complicações relacionadas aos AINEs levam a 76.000 hospitalizações e 7.600 mortes a cada ano (REMINGTON, 2000; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003; Doctor's Guide, 2004). Os mecanismos que protegem a mucosa inclui a presença de uma camada de muco, produção de bicarbonato epitelial, restituição ou integridade celular e fluxo sanguíneo da mucosa. Todos estes fatores são dependentes em parte da produção local de prostaglandinas. No trato gastrointestinal superior, as prostaglandinas protegem a camada mucosa através da redução da secreção de ácido e pelo aumento da produção de muco e bicarbonato. Nos rins, as prostaglandinas são necessárias para manter a função renal quando a perfusão renal é reduzida e também são necessárias para a função plaquetária normal. Nas articulações as prostaglandinas induzem e perpetuam a inflamação, causando a vasodilatação, permitindo um influxo de mais células e mediadores da inflamação. Este declínio na produção de prostaglandinas pode perturbar a camada de mucosa e diminuir a secreção de bicarbonato, o que pode levar a difusão de íons hidrogênio e causar mais danos à mucosa. Este dano é potencializado pela diminuição da habilidade da mucosa de se auto reparar e pela diminuição da eliminação dos íons hidrogênio relacionado com o declínio do fluxo sanguíneo da mucosa. O resultado é um modelo previsível de dano à mucosa gastrointestinal e também toxicidade renal e disfunção plaquetária (SOLOMON, GURWITZ, 1997; LYNCH, 1997; McCARTHY, 1999; HUANG, 2000; FENNERTY, 2001; SMALE, TIBBLE e SIGTHORSSON, *et al.*, 2001).

O aumento da idade está associado com muitas alterações na fisiologia gastrointestinal que podem contribuir com aumento no risco de indução de gastropatia induzida pelos AINEs. A integridade vascular é diminuída e talvez a mais importante fisiologia das prostaglandinas é significativamente alterada. Estudos em animais e em humanos tem demonstrado redução nos níveis de prostaglandinas gastrointestinais com a idade. Goto e colaboradores amostraram a mucosa gástrica de voluntários sadios para determinação da concentração de 4 prostaglandinas: 6-ceto-prostaglandina, $F1\alpha$ ($6kPGF_{1\alpha}$), prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF_{2\alpha}$), prostaglandina $E2$ (PGE_2) e prostaglandina $D2$ (PGD_2). Os níveis encontrados em pessoas acima de 70 anos de idade foram metade daqueles

encontrados nas pessoas com menos de 70 anos de idade. O declínio nos níveis de prostaglandinas gástricas com a idade não foi relação linear suave. Em resumo, existem amplos dados de que os AINEs agem via local e sistêmica o que pode promover danos à mucosa gastrointestinal (SOLOMON, GURWITZ, 1997).

A inibição das prostaglandinas pelos AINEs resulta em toxicidade em múltiplos órgãos ou sistemas. No rim, as prostaglandinas auxiliam na manutenção do fluxo sanguíneo e filtração glomerular sob condições clínicas caracterizadas pela redução do volume circulatório efetivo. O fluxo de sangue renal depende da PGE_2 , particularmente na desidratação, que induzem a dilatação dos vasos intra-renais durante o período de perfusão renal reduzida. Assim, a sua inibição pode acarretar em insuficiência renal. Por isso, o uso de AINEs é contra-indicado em caso de insuficiência renal crônica. Os AINEs, incluindo os inibidores da COX-2 e particularmente em altas doses, reduzem o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e a formação de urina. Isto aumenta o volume plasmático e induz a insuficiência cardíaca congestiva com edema pulmonar e falta de ar, principalmente em pessoas cujo fluxo sanguíneo renal já é baixo, como em pessoas idosas com doenças renais, cardiovasculares ou cirrose. A retenção de fluído pode aumentar a pressão sanguínea, o qual antagoniza a ação dos medicamentos antihipertensivos, portanto, é essencial o monitoramento da pressão sanguínea quando um AINE é administrado juntamente com agentes antihipertensivos. Para os pacientes com doenças renais pré-existent, insuficiência cardíaca congestiva e pessoas fazendo uso de diuréticos, devem evitar o uso destes antiinflamatórios. Para os pacientes que não podem evitar o uso destes medicamentos, devem-se realizar testes periódicos da função renal (ALKATHEERI, WASFI e LAMBERT, 1999; JORDAN, WHITE, 2000; HUANG, 2000).

Outros efeitos colaterais incluem diarreia com meclofenamato, dor de cabeça com indometacina e dor abdominal com cetoprofeno, meclofenamato e tolmetina. A classificação dos antiinflamatórios não esteroidais de acordo com a toxicidade mostra que a indometacina, tolmetina e melofenamato são os mais tóxicos e a aspirina e ibuprofeno tamponados ou revestidos são os menos tóxicos. Discrasia sangüínea associada aos antiinflamatórios não esteroidais são raras porém morte tem sido atribuída ao uso destes

fármacos. Todos interferem com a função plaquetária e podem causar sangramento em pacientes que estejam utilizando anticoagulantes. Além disso, agranulocitose ou anemia aplástica tem sido relatado em pacientes sob tratamento com indometacina, ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, tolmetina e piroxicam. Fenilbutazona tem causado agranulocitose e anemia aplástica especialmente em idosos e pode causar leucemia (REMINGTON, 2000).

Hepatotoxicidade é um efeito colateral raro dos AINE's, ocorrendo mais comumente com diclofenaco ou em conjunção com outros agentes hepatotóxicos, tais como álcool ou metotrexato. Isto não é sempre reversível, então a função hepática deve ser testada dentro das primeiras oito semanas de tratamento (JORDAN, WHITE, 2000).

O efeito inicial dos AINEs de aumentar a permeabilidade do intestino é um pré-requisito para o subsequente desenvolvimento de inflamação neste local. Esta inflamação está associada à perda de sangue e proteínas, os quais podem contribuir para o agravamento do quadro de saúde do paciente reumático (DAVIES, SALEH, 2000).

Outros efeitos colaterais atribuídos a estes fármacos incluem dermatite e reações alérgicas assim como efeitos no SNC, tais como sedação, agitação e dor de cabeça. Os pacientes que estiverem tomando estes medicamentos por longo período devem fazer periodicamente a contagem de células brancas e determinação do nível de creatinina sérica e atividade das enzimas hepáticas (REMINGTON, 2000; HUANG, 2000; HARDMAN, LIMBIRD e GILMAN, 2003).

Pela inibição da COX, os AINEs podem em teoria desviar o ácido araquidônico para a via lipooxigenase, resultando em um aumento da produção de leucotrienos. Sabendo-se que os leucotrienos são um dos mediadores do broncoespasmo, este pode ser o mecanismo da asma induzida pelos AINEs.

Considerando-se o fato de que os AINEs são a classe mais frequentemente prescritas, seus efeitos colaterais representam um problema relativamente grande para a população. Para superar este problema, várias tentativas foram feitas, incluindo o

desenvolvimento de sistemas de liberação controlada e revestimento entérico. Após 20 anos de uso clínico, está evidente que os sistemas de liberação controlada não resolveu o problema dos efeitos colaterais no trato gastrointestinal. Não há evidências clínicas convincentes na literatura sugerindo perfis mais seguros para formulações de liberação controlada contendo AINEs (DAVIES, 1999).

2.1.8. Interações medicamentosas

O uso do álcool deve ser evitado ou limitado, pois o uso crônico de álcool pode aumentar o risco de dano ao fígado ou sangramento do estômago. Se o consumo de álcool for de 3 ou mais doses por dia, o fato deve ser comunicado ao médico ou farmacêutico antes de fazer uso de AINEs (UNITED STATES. Food and Drug Administration, 1998).

Lítio é um mineral que pode estar presente em alguns suplementos sendo também utilizado no tratamento de desordens do humor. Pesquisas têm demonstrado que os AINE's podem aumentar o nível sanguíneo de lítio, resultando em efeitos colaterais tais como diarreia, náusea, fraqueza muscular e perda da coordenação. Embora não haja pesquisas disponíveis para demonstrar que o cetoprofeno aumenta o nível sanguíneo de lítio, até que mais informações estejam disponíveis, as pessoas que estiverem fazendo uso de cetoprofeno devem comunicar ao médico antes do uso de suplemento com lítio (LIFESPAN, 2002; HUANG, 2000; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

A casca do salgueiro contém salicina, que está relacionado com aspirina. Ambos salicina e aspirina produzem efeitos antiinflamatórios após sua conversão a ácido salicílico no organismo. A interação entre o ácido salicílico e o cetoprofeno é complexa. Enquanto esta interação aumenta a eficácia do cetoprofeno, o ácido salicílico também acelera sua eliminação do organismo. Conseqüentemente, as pessoas que estiverem fazendo uso do cetoprofeno, devem evitar produtos herbais que contenham casca de salgueiro. (LIFESPAN, 2002).

O cetoprofeno não altera a absorção da aspirina, no entanto, estudos em 12 indivíduos normais submetidos a administração conjunta de aspirina e cetoprofeno, diminui

a ligação do cetoprofeno a proteínas e aumenta o clearance de 0,07 L/kg/h sem aspirina para 0,11 L/kg/h com aspirina. A significância clínica destas mudanças não tem sido adequadamente estudada. No entanto, o uso concomitante de aspirina e cetoprofeno não é recomendado (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

Hidroclorotiazida administrada concomitantemente com cetoprofeno produz a redução de potássio na urina e excreção de cloreto comparada com a hidroclorotiazida administrada sozinha. Pacientes fazendo uso de diuréticos possuem maior risco de desenvolver falência renal secundária devido a redução no fluxo sanguíneo renal causado pela inibição das prostaglandinas (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

Em um estudo em 12 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva onde a digoxina e cetoprofeno foram administrados concomitantemente, o cetoprofeno não alterou os níveis séricos de digoxina (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

Em um estudo controlado realizado em 14 voluntários normais, o cetoprofeno não interferiu significativamente com o efeito da Warfarina no tempo de protrombina. Sangramento de vários locais pode ser uma complicação do tratamento com Warfarina e sangramento do trato gastrointestinal é uma complicação do tratamento com cetoprofeno. As prostaglandinas possuem um importante papel na homeostase, pacientes sob tratamento com cetoprofeno e Warfarina requerem monitoramento da dose de ambos fármacos (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

A probenecida aumenta o cetoprofeno tanto livre quanto ligado a proteínas através da redução do clearance plasmático do cetoprofeno para cerca de 1/3 assim como diminui a sua ligação as proteínas. A combinação de probenecida e cetoprofeno não é recomendada (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

Por meio da competição com os sítios de proteínas, os AINEs deslocam os anticoagulantes e os hipoglicemiantes que são administrados por via oral, e os anticonvulsivantes de seus respectivos sítios de ligação as proteínas, aumentando os efeitos clínicos destes fármacos (HUANG, 2000).

Devido à redução da filtração glomerular induzida pelos AINEs, pode resultar em acúmulo dos metabólitos ativos dos opióides, incluindo morfina 3 e 6 glucuronida no alívio da dor do câncer. Por isso, pacientes que estejam fazendo uso concomitante de opióides e AINEs devem ser cuidadosamente observados quanto a possibilidade de aumento da toxicidade central dos opióides (RIPAMONTI, BRUERA, 2004).

2.1.9. Propriedades químicas

O cetoprofeno (ácido 3- benzoil- α -metil benzeno acético) ou ácido 2-(3-benzoilfenil) propiônio é um derivado do ácido propiônico (MARTINDALE, 1999; ALKATHEERI, WASFI e LAMBERT, 1999, VALENTA, WANKA e HEIDLAS, 1999; VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2002).

2.1.9.1. Nomes químicos

Ácido m-benzoilhidratropico, ácido α -(3-benzoilfenil) propiônico, ácido α -(benzoilfenil) propiônico, ácido 2- (3-benzoilfenil) propiônico, ácido 2-(benzoil-3-fenil) propiônico, ácido benzenoacético, 3- benzoil- α -metil (LIVERSIDGE, 1991).

2.1.9.2. Fórmula

Molecular

C₁₆H₁₄O₃ (ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003; ChemFinder.com)

Estrutural

Figura 1: Fórmula estrutural do cetoprofeno (ChemFinder.com; LIVERSIDGE, 1981; ALKATHEERI, WASFI e LAMBERT, 1999; JEONG, BAE e KIM, 2000; ZOVKO, ZORC e TAKAC, *et al.*, 2003; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

2.1.9.3. Peso Molecular

254,29 (ChemFinder.com; LIVERSIDGE, 1981; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

2.1.9.4. Aparência, cor, odor e sabor

Apresenta coloração branca, sem odor, sem cheiro e é um pó com poeira irritante.

2.1.9.5. Ponto de fusão

Entre 92 °C e 97°C (LIVERSIDGE, 1981; MARTINDALE, 1999; VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2001; VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2002; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003). O cetoprofeno se decompõe a 223°C (LIVERSIDGE, 1981).

2.1.9.6. Solubilidade

É solúvel em éter, álcool etílico, acetona, clorofórmio, dimetilformamida, octanol, éter disopropílico e acetato de etila. É solúvel em benzeno e álcalis fortes (MERCK Index, 1989; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003). É praticamente insolúvel em água (0,3g/mL @ pH 7,0) (ChemFinder.com; LIVERSIDGE, 1981; YAMANADA, ONISHI e MACHIDA, 2001; YAMADA, ONISHI e MACHIDA, 2001; HAMDANI, MOES e AMIGHI, 2002; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003). A solubilidade em água destilada a 37°C é de 100 mg/L (MAGGI, MACHISTE e TORRE, 1999).

2.1.9.7. pH

O pH de uma solução aquosa de $3,95 \times 10^{-4}$ M é de 6,5. A dissolução de peletes de liberação controlada é pH dependente com dissolução ótima ocorrendo em pH 6,5 – 7,5. Não há dissolução em pH 1 (LIVERSIDGE, 1981; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

2.1.9.8. Constante de dissociação

O pKa em dioxano:água (2:1) é 7,2, acetonitrila:água (3:1) é 5,02, metanol:água (3:1) é 5,937 ⁽⁹³⁾. O pKa em água é de 4,6 a 5,02 (BORSARELLI, BRASLAVSKY e SORTINO, *et al.*, 2000; JEONG, BAE e KIM, 2000; EL-KAMEL, SOKAR e AL GAMAL, *et al.*, 2001).

2.1.9.9. Espectro ultravioleta

O espectro UV do cetoprofeno nos solventes ácido clorídrico 0,1 N, água destilada e hidróxido de sódio 0,1 N apresenta $\lambda_{\text{máx}}$ em 261 nm. Este máximo é independente do pH porém a máxima absorbância é levemente diminuída com o aumento do pH (LIVERSIDGE, 1981). Apresenta absorção máxima em 255 nm quando dissolvido em metanol (MERCK INDEX, 1989). O $\lambda_{\text{máx}}$ em etanol é 255 nm (LIVERSIDGE, 1981).

2.1.9.10. Rotação ótica

O cetoprofeno é uma mistura racêmica do ($\pm$) ácido 3- benzoil- α -metil benzeno acético. A atividade farmacológica do cetoprofeno é devida principalmente à forma dextrógira enquanto que a forma levógira é terapeuticamente inativa ou menos ativa (SOLINIS, CRUZ e HERNANDEZ, *et al.*, 2002; ANDRX PHARMACEUTICALS, 2003).

2.1.9.11. Estabilidade e degradação

O cetoprofeno deve ser protegido da luz sendo estável à temperatura ambiente. O cetoprofeno dissolvido em acetato de etila e armazenado a 4°C por várias semanas não se detecta sua decomposição. Se o cetoprofeno for aquecido em solução ácida pH 1 a 98°C por 30 minutos, não é detectado sua decomposição (LIVERSIDGE, 1981).

2.1.10. Propriedades relevantes para dissolução do fármaco

O cetoprofeno é um ácido fraco e se encontra na forma não ionizada em meio ácido e conseqüentemente sua solubilidade no meio de dissolução dentro da matriz é menor que em pH básico. Isto leva a uma liberação retardada do cetoprofeno. Por outro lado, quando o meio de dissolução penetra no interior da matriz, as partículas do polímero se incham modificando o volume da matriz e seu comportamento de acordo com a solubilidade do fármaco e as características dos excipientes. Materiais solúveis podem produzir maior dilatação da matriz que excipientes menos solúveis e apresenta taxas de liberação mais rápida. O cetoprofeno em pH básico apresenta um alto grau de ionização e portanto uma alta solubilidade. A hidrosolubilidade do fármaco representa um importante papel no mecanismo de liberação. A liberação de uma substância a partir de um sistema matricial é produzida por dois mecanismos simultâneos : erosão e difusão, e o mecanismo dominante está diretamente relacionado com a hidrosolubilidade do fármaco. Quando a hidrosolubilidade é muito baixa a possibilidade de liberação por difusão é praticamente zero e a liberação ocorrerá principalmente através da erosão da superfície. Inversamente, se o fármaco é moderadamente ou altamente hidrossolúvel o mecanismo que governa a liberação será a difusão (SOLINIS, CRUZ e HERNANDEZ, *et al.*, 2002; CORRIGAN, DEVLIN e BUTLER, 2003).

2.1.11. Produtos comercializados

No Brasil, de acordo com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF 2003/2004), existem cerca de 4 produtos sob a forma de liberação controlada contendo cetoprofeno como fármaco:

Algiflanil ® (Prodotti) dosagem de 200 mg

Bi-Profenid ® (Aventis Pharma) dosagem de 150 mg

Cetoprofeno (Apotex) dosagem de 200 mg

Profenid retard ® (Aventis Pharma) dosagem de 200 mg

2.2. PRINCIPAIS ASPECTOS ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACO

2.2.1. Generalidades

O objetivo de qualquer sistema de liberação de fármacos é fornecer uma quantidade terapêutica do fármaco no local apropriado do organismo para alcançar prontamente e manter a concentração desejada, ou seja, produzir uma forma farmacêutica auto administrável que permita a infusão constante do medicamento. Esse objetivo aponta para os dois aspectos mais importantes na distribuição de um fármaco conhecidos como arranjo espacial e distribuição temporal do fármaco. O arranjo espacial se refere a direcionar o fármaco a um órgão ou tecido específico, enquanto que a distribuição temporal está relacionada ao controle da velocidade de liberação do fármaco no tecido alvo. Um sistema de liberação controlada de fármaco apropriado pode ser um importante avanço para solucionar esses problemas. É por esta razão que a ciência e a tecnologia responsáveis pelo desenvolvimento de produtos farmacêuticos de liberação controlada tem sido foco de muita atenção na indústria e laboratórios acadêmicos (ANSEL, POPOVICH, 2000; REMINGTON, 2000; KAMADA, HIRAYAMA e UDO, *et al.*, 2002).

O termo sistema de liberação de fármacos refere-se à tecnologia utilizada para levar o medicamento a um local determinado do organismo, onde o princípio ativo deve ser

liberado e absorvido. Muitos termos são utilizados para descrever os produtos de liberação modificada, incluindo liberação estendida, liberação prolongada, liberação controlada, liberação lenta e liberação sustentada. Estas preparações, por definição, possuem uma velocidade de liberação reduzida da substância ativa. Com o objetivo de obter um nível constante de fármaco no sangue por um período de tempo desejado, foi declarado que a velocidade de liberação constante (zero ordem) a partir de uma forma sólida é a ideal (ROBINSON, ERIKSEN, 1966; SANSOM, 1999; ANSEL, POPOVICH, 2000).

Várias técnicas tem sido utilizadas para obtenção de formas de liberação prolongada, tais como granulação por fusão, peletização por fusão, extrusão e revestimento por fusão (HAMDANI, MOES e AMIGHI, 2003).

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica de liberação controlada está sujeito a diversas variáveis de considerável importância. Dentre elas podemos citar a via de absorção do fármaco, o tipo de sistema de liberação, a doença que esta sendo tratada, a duração do tratamento e as propriedades do fármaco. Cada uma dessas variáveis estão inter-relacionadas e impõem certas restrições sobre a via de administração, sobre o desenvolvimento do sistema de liberação e o tempo do tratamento. As características físico-químicas do fármaco têm influência significativa na escolha do tipo de sistema a ser empregado para controle da liberação (SANSOM, 1999; REMINGTON, 2000).

Em geral, solubilidade extrema de um fármaco em água é indesejável para um produto de formulação de liberação controlada. Um fármaco com solubilidade muito baixa e velocidade de dissolução lenta exibirá absorção limitada e resultará, basicamente, em concentração sustentada no sangue. Em muitos exemplos, a formulação de um fármaco em sistema de liberação controlada é redundante. Mesmo com a baixa solubilidade, se o fármaco for considerado candidato para formulação de liberação controlada, uma restrição deve ser colocada sobre o tipo de sistema de liberação que pode ser utilizado. Por exemplo, considerando-se qualquer sistema em que a difusão do fármaco através de um polímero é limitante da velocidade de liberação, o mesmo será inadequado para um fármaco de baixa solubilidade, uma vez que o impulso da força de difusão é a concentração do fármaco no

polímero ou solução e, nesses casos, essa concentração deverá ser baixa. Para fármacos de elevada solubilidade e velocidade de dissolução rápida é freqüentemente difícil diminuir a sua velocidade de dissolução e diminuir sua absorção (REMINGTON, 2000).

Os produtos de liberação prolongada contêm alta dose do fármaco e qualquer perda da integridade das características da liberação da forma farmacêutica resulta em um problema potencial. Enquanto alguns produtos podem ser divididos para fornecer meia dosagem, outros devem ser administrados somente inteiros. Os produtos de liberação modificados nunca devem ser esmagados ou mastigados pois as características de liberação lenta podem ser perdidas podendo resultar em toxicidade. Isto é particularmente importante em pacientes que não são capazes de engolir os comprimidos, problema que afeta os idosos (SANSOM, 1999).

A maioria das formas de liberação prolongada é elaborada de modo que a administração de uma só unidade de dose proporcione a liberação imediata de uma quantidade de fármaco que prontamente produz o efeito terapêutico desejado, e a liberação gradual e contínua de quantidades adicionais para manter esse nível de efeito durante um período prolongado, em geral de 8 a 12 horas. Entretanto, a liberação do fármaco a partir do sistema de liberação controlada envolve mais de um mecanismo e a velocidade de liberação pode variar em diferentes estágios de liberação. Com o objetivo de garantir que não há despejo da dose e que a liberação do fármaco *in vivo* é mantida na velocidade desejada, a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002) exige que a porcentagem acumulada do fármaco a partir das formas de liberação controlada em diferentes intervalos de tempo deve atender certos critérios de liberação do fármaco *in vitro*. Esses critérios são diferentes daqueles para formas convencionais. De acordo com a Farmacopéia Americana ((UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002), as exigências para o teste de dissolução *in vitro* de formas convencionais, é que a maioria dos fármacos devem ser liberados em um período de tempo curto, ao passo que para formas de liberação controlada é requerido um perfil de dissolução do fármaco (ANSEL, POPOVICH, 2000; FURLANETTO, MAESTRELLI e ORLANDINI, *et al.*, 2003; SUN, PENG e CHEN, *et al.*, 2003).

Nesse tipo de forma farmacêutica, o planejamento baseia-se nas qualidades peculiares de cada fármaco. O que pode ser uma forma farmacêutica efetiva para um fármaco pode não ser eficiente para outro, considerando as características físicas, químicas e biológicas de cada um (ANSEL, POPOVICH, 2000).

Para manter o nível constante de fármaco no organismo, ele deve ser liberado em velocidade que substitua a quantidade de fármaco metabolizada e excretada. Para cada fármaco, essa quantidade é altamente individualizada. Em geral os fármacos que melhor se adaptam a essas formas tem as seguintes características (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986; ANSEL, POPOVICH, 2000):

- **Velocidades nem muito lentas nem muito rápidas de absorção e excreção:**

Os fármacos com baixas velocidades de absorção e excreção possuem longa ação inerente e sua preparação em formas farmacêuticas de ação prolongada não é necessária. De modo similar, um fármaco com meia-vida curta, isto é, menos de 2 horas, não deve ser formulado em um produto de liberação prolongada, porque isso exigiria velocidades de liberação e doses inaceitavelmente elevadas.

- **Absorção uniforme no trato gastrointestinal (TGI)**

Os fármacos que possuem velocidade e extensão de absorção irregular são maus candidatos para as formas de liberação prolongada, porque sua absorção é irregular, dependendo da posição que ocupam no TGI e da velocidade da forma farmacêutica nas diferentes porções do mesmo.

- **Doses relativamente pequenas:**

Os fármacos que possuem doses únicas grandes não se adaptam à preparação de produtos de ação prolongada, porque a dose unitária necessária para manter o nível terapêutico no sangue teria que ser muito grande e, provavelmente, o paciente não conseguiria engolir.

- **Boa margem de segurança**

A medida mais usada para a margem de segurança é seu índice terapêutico, definido pela razão entre a dose tóxica média (DT50) e a dose eficaz média (DE50). Para os fármacos muito potentes, para os quais a concentração terapêutica é muito estreita, o valor do índice terapêutico é geralmente muito baixo.

Assim, os fármacos que são potentes em doses muito pequenas ou que possuem índice terapêutico muito estreito ou pequeno (menores que 10), não são bons candidatos para as formas de liberação controlada, por causa das limitações tecnológicas do controle preciso sobre as velocidades de liberação.

- **Tratamento de condições crônicas em vez de agudas**

Existem propriedades dos fármacos que não são adequadas para formulações de liberação controlada, como meia-vida curta ou muito longa, significativo metabolismo pré-sistêmico, absorção baixa ou irregular através do TGI, baixa solubilidade, doses elevadas ou baixa potência do fármaco (RANADE, 1991).

Os medicamentos para as condições agudas exigem maior controle clínico da dose do que o oferecido pelos produtos de liberação prolongada.

As formas convencionais podem ser consideradas como formas que liberam seus componentes ativos imediatamente. Isto é ilustrado por meio de um esquema de cinética simples (REMINGTON, 2000):

A quantidade absorvida representa a solução do fármaco no local de absorção e os termos k_r , k_a e k_e são constantes de primeira ordem da velocidade de liberação, absorção e eliminação do fármaco, respectivamente. Uma liberação imediata a partir de uma forma convencional implica que $k_r \gg k_a$ ou, alternativamente, que a absorção do fármaco através das membranas biológicas tais como epitélio intestinal é o limitante na distribuição do fármaco na área alvo. Para as formas de liberação não imediata $k_r \ll k_a$, ou seja, a liberação do fármaco a partir da forma de dosagem é o passo limitante. Por esse motivo, o esquema cinético acima é reduzido da seguinte forma (REMINGTON, 2000):

Essencialmente, a fase de absorção do esquema cinético se torna insignificante comparado com a fase de liberação. Conseqüentemente, o esforço para desenvolver um sistema de liberação não imediata deve ser direcionado, primeiramente, para alteração da velocidade de liberação com a alteração do valor de k_r (REMINGTON, 2000).

Os sistemas de liberação não imediata de fármacos podem ser divididos em quatro categorias (REMINGTON, 2000):

- 1) Liberação retardada;
- 2) Liberação sustentada;
 - a) Liberação controlada
 - b) Liberação prolongada
- 3) Liberação em local específico
- 4) Liberação em receptores

Liberação retardada – são aqueles que utilizam dosagens repetitivas e intermitentes de um fármaco a partir de uma ou mais unidades de liberação imediata incorporadas em uma forma de dosagem única. Exemplos de sistemas de liberação retardada incluem comprimidos e cápsulas de ação repetida e comprimidos com revestimento entérico onde o tempo de liberação é atingido através da barreira do revestimento. Essas formas possibilitam que o paciente fique sob a ação do medicamento por períodos maiores quando comparado às formas convencionais, pois ocorre a liberação seqüencial de duas doses completas em uma única unidade medicamentosa. Um sistema de liberação retardada não mantém uniforme o nível do fármaco no sangue dentro da faixa terapêutica como ilustrado na Figura 2, porém é mais efetivo que a forma de dosagem convencional para aqueles pacientes que seguem normalmente o tratamento (REMINGTON, 2000; ANSEL, POPOVICH, 2000).

Liberação sustentada – este sistema inclui qualquer forma de liberação do fármaco por um período de tempo prolongado. Se o sistema é capaz de manter constante o nível do fármaco no sangue ou tecido alvo, é considerado sistema de liberação controlada, ou seja, um sistema no qual a velocidade da liberação do fármaco é controlada com maior precisão em comparação com o produto de liberação prolongada. Por outro lado, se o sistema não permitir a manutenção da concentração plasmática mas prolongar a duração do efeito, com relação à administração de sistema convencional, então, é considerado um sistema de liberação prolongada, onde a liberação do princípio ativo a partir de uma forma farmacêutica ou de um sistema de liberação ocorre durante um período prolongado. Essas

formas de liberação estão ilustradas na Figura 3 (REMGINGTON, 2000; ANSEL, POPOVICH, 2000).

Liberação em local específico e liberação em receptores – direcionam um fármaco diretamente a uma certa localização biológica. No caso de liberação em local específico, o alvo é um órgão ou tecido; para liberação em receptores. O alvo neste caso é um receptor particular para um fármaco. Ambos os sistemas satisfazem o aspecto espacial da distribuição do fármaco (REMGINGTON, 2000).

Figura 2: Curva de concentração de fármaco no sangue versus tempo para distribuição de fármaco em sistema de liberação repetida.

Figura 3: Curvas de concentração de fármaco no sangue versus tempo, mostrando os perfis dos sistemas de liberação controlada (a), prolongada (b) e convencional (c).

Embora não seja necessário ou desejável manter um nível constante do fármaco no sangue ou órgão alvo para todos os casos terapêuticos, este é o principal objetivo do sistema de distribuição de liberação sustentada. Na verdade, em alguns casos a terapia ideal é alcançada preferencialmente pela oscilação do nível do fármaco no sangue do que pela constante. Um exemplo disto é o tratamento com antibiótico onde a atividade do fármaco é requerida somente nas fases de crescimento do microorganismo. Um nível constante do fármaco promoverá resultado na cura ou controlando a condição (REMYINGTON, 2000).

O objetivo do desenvolvimento do sistema de liberação sustentada é promover a absorção do fármaco na velocidade necessária para alcançar e manter constante sua concentração no sangue (REMYINGTON, 2000).

2.2.2. Vantagens

Inquestionavelmente, a razão mais importante do tratamento com formas farmacêuticas de liberação sustentada é melhorar a eficiência do tratamento. As vantagens do tratamento com esses sistemas são (RANADE, 1991; REMINGTON, 2000; ANSEL, POPOVICH, 2000):

- **Evitar problemas de aderência ao tratamento por parte do paciente** (SANSON, 1999; SUN, PENG e CHEN, *et al.*, 2003).
- **Redução na frequência da dose:** os produtos com velocidade controlada liberam mais que uma única dose de medicação e assim, são ingeridas com menos frequência.
- **Minimizar ou eliminar efeitos colaterais locais e sistêmicos:** como raramente ocorrem picos de concentração do fármaco no sangue superiores à variação terapêutica do medicamento, e também na variação tóxica, os efeitos colaterais são verificados com menos frequência (SANSON, 1999; SUN, PENG e CHEN, *et al.*, 2003).
- **Obter menor potencialização ou redução na atividade do fármaco de uso crônico.**
- **Minimizar acúmulo do fármaco em dosagens crônicas.**
- **Melhorar a eficiência do tratamento:** com a menor frequência de administração de doses, o paciente tem menos probabilidade de esquecer uma dose. Há maior conveniência para o paciente com medicação diurna e noturna, e no controle da doença crônica (SUN, PENG e CHEN, *et al.*, 2003).
- **Curar ou controlar mais prontamente**
- **Melhorar o controle, isto é, reduzir as flutuações das concentrações do fármaco:** controlando-se a velocidade de liberação do fármaco, os pico e depressões das concentrações sanguíneas ou séricas do fármaco são eliminadas (SANSON, 1999; SUN, PENG e CHEN, *et al.*, 2003).
- **Redução dos custos de atendimento de saúde, isto é, economia:** embora o custo inicial do sistema de liberação de fármacos com velocidade controlada seja mais elevado que o das formas farmacêuticas convencionais, o custo médio do tratamento em períodos prolongados pode ser bem menor. Com a menor frequência das doses, o benefício terapêutico ampliado

e os efeitos colaterais reduzidos, o tempo dispensado pelos profissionais de saúde no atendimento, administração e monitorização dos pacientes fica reduzido.

2.2.3. Desvantagens

As desvantagens do tratamento com esses sistemas são (RANADE, 1991):

- Longo período para atingir concentração terapêutica no sangue;
- Possível aumento na variação da biodisponibilidade após administração oral;
- Realça o efeito da primeira passagem;
- Concentração constante em casos de sobredosagem;
- Falta de flexibilidade na dosagem;
- Usualmente mais caro.

2.2.4. Mecanismos de liberação

Para que um fármaco seja absorvido, precisa antes ser dissolvido no líquido do local de absorção. Por exemplo, um fármaco administrado por via oral na forma de comprimidos ou cápsulas não pode ser absorvido até que suas partículas sejam dissolvidas pelos líquidos em algum ponto do trato gastrointestinal. Nos casos em que a solubilidade depende de um meio ácido ou básico ele pode ser dissolvido no estômago ou no intestino, respectivamente. O processo pelo qual as partículas se dissolvem é denominado dissolução (ANSEL, POPOVICH, 2000).

Conforme uma partícula sofre dissolução, as moléculas do fármaco da superfície são as primeiras a entrar em solução, criando uma camada do fármaco-solução que envolve a superfície da partícula sólida. Essa camada de solução é denominada camada de difusão. A partir dessa camada, as moléculas do fármaco passam através do líquido solvente e fazem contato com as membranas biológicas, ocorrendo à absorção. Conforme as moléculas continuam a sair da camada de difusão, ela vai se reabastecendo com o fármaco dissolvido da superfície da partícula e o processo de absorção continua (ANSEL, POPOVICH, 2000). Para fármacos solúveis, geralmente a velocidade de absorção do fármaco é determinada pela velocidade de dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica (LONGER, ROBINSON, 1995).

Algumas formas farmacêuticas sólidas se destinam a liberar o princípio ativo no organismo, de modo que seja absorvido com rapidez e completamente, enquanto outros produtos devem liberar o princípio ativo lentamente para que a ação do fármaco seja prolongada (ANSEL, POPOVICH, 2000).

Na maioria dos casos, para obtenção de formulações de liberação controlada opta-se por diminuir a velocidade de absorção pela redução da velocidade de liberação da substância medicamentosa, com a formação de grânulos, unidades contendo fármaco, revestidas que desintegram em tempos diferentes ou que desintegram em função da composição e tipo das matérias-primas de revestimento, ou a partir de sistemas matriciais (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986; SANSOM, 1999; ELKOSHI, 1999).

A farmacocinética do sistema de liberação controlada no que se refere à velocidade de absorção constitui um fator limitante para as formas farmacêuticas sólidas devido às etapas farmacêuticas de desintegração quando houver dissolução (HIGUCHI, 1963).

O conceito de barreira de liberação controlada implica que a camada retardante do material é imposta entre o fármaco e o meio de dissolução. Para além da composição da barreira e das propriedades físico-químicas, a espessura e a integridade da barreira são

variáveis importantes no controle da liberação do fármaco (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986).

Os métodos mais comuns que são utilizados na preparação de sistemas de liberação controlada são (REMGINGTON, 2000):

-Sistema reservatório;

No sistema reservatório, um reservatório central que contém o fármaco é recoberto por uma membrana polimérica que regula a taxa de liberação do fármaco para o exterior, de forma alternativa, uma parte do fármaco pode ser incorporada na camada de revestimento para possibilitar a liberação de uma primeira dose ou para diminuir o tempo de latência (CHIEN, 1992; REMINGTON, 2000; ANSEL, POPOVICH, 2000).

A liberação do fármaco geralmente envolve uma combinação de dissolução e difusão, sendo o processo de dissolução que controla a taxa de liberação. Se o material de encapsulamento é selecionado apropriadamente, o processo de difusão será o processo de controle (REMGINGTON, 2000).

O fármaco também pode ser incorporado em pequenas unidades esféricas (pellets) ou na forma de grânulos que posteriormente são revestidos por uma membrana polimérica. Essas subunidades podem ser comprimidas ou acondicionadas em cápsulas possibilitando um fácil ajuste de doses (CHIEN, 1992; ANSEL, POPOVICH, 2000).

No sistema reservatório, o revestimento deve ser insolúvel nos fluídos gástricos e intestinal e permeável a água e ao fármaco e suficientemente resistente e flexível para possibilitar a expansão do núcleo devido à absorção de água. Os materiais mais utilizados para composição da membrana de revestimento são polímeros plásticos insolúveis, agentes modificadores de filme, plastificantes e corantes. Os polímeros insolúveis podem ser de origem natural, derivado de celulose (metil ou etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose), copolímeros do ácido metacrílico, álcool polivinílico, entre outros. Os agentes modificadores de filme removem a película de revestimento na presença de fluídos biológicos, por dissolução ou digestão, de modo que o filme remanescente seja de natureza membranosa ou dialítica. Agem também aumentando a porosidade da membrana e são representados pela lactose, trietilonamina, polivinilpirrolidona, polietilenoglicóis sólidos, citrato de magnésio. Os plastificantes conferem maior flexibilidade ao revestimento, além de uma camada mais lisa e uniforme, como o citrato de trietila triacetina e derivados da celulose de baixa viscosidade (CHIEN, 1992; ANSEL, POPOVICH, 2000).

No caso de cápsulas de grânulos ou pellets revestidos o mecanismo de liberação é baseado na difusão seguida de dissolução, ou por erosão gradual, onde o fármaco é incorporado no interior de um núcleo que é revestido com matéria-prima retardante, como substâncias poliméricas, lipídicas entre outras. Neste sistema, a água difunde-se pela membrana ou matriz dissolvendo o fármaco na interface interna, o fármaco se difunde pela barreira e, é liberado para o exterior do polímero. Esta difusão depende das características da membrana e solubilidade do fármaco no meio de dissolução (ANSEL, POPOVICH, 2000).

- Sistema de dissolução;

No sistema de dissolução, o fármaco é revestido por um material fracamente solúvel constituindo os sistemas de dissolução encapsulados. Partículas e grânulos de fármacos são revestidos com filmes de diferentes espessuras de polímeros, o que possibilita a liberação deste em tempos diferentes. A medida que o filme se dissolve, o material presente na cápsula é absorvido. O material de revestimento controla a liberação do fármaco (MARTIN, 1993; LONGER, ROBINSON, 1995).

- Sistema osmótico;

No sistema osmótico, o fármaco é envolto por uma membrana semipermeável que contém um pequeno orifício e que permite a difusão apenas da água e não do fármaco. Esta água dissolve o fármaco, provocando uma diferença de pressão osmótica. A exposição do comprimido a água ou a qualquer fluido do corpo, a água irá fluir dentro do comprimido devido o diferencial de pressão osmótica e força a saída da solução do fármaco pelo orifício. A vantagem do sistema osmótico é que o mesmo requer somente a pressão osmótica para ser efetivo e é independente do ambiente. A taxa de liberação do fármaco pode ser pré determinada precisamente sem considerar a mudança de pH através do trato gastrointestinal. Os materiais mais utilizados são álcool polivinílico, poliuretano, acetato de celulose, etilcelulose e cloreto de polivinil (LONGER, ROBINSON, 1995; REMINGTON, 2000).

- Sistema de troca iônica;

No sistema de troca iônica, uma solução catiônica do fármaco é passada por uma coluna contendo uma resina de troca iônica para formação de um complexo entre os átomos de hidrogênio. Posteriormente, o complexo resina-fármaco formado é lavado e poderá se encapsulado, comprimido ou suspenso em um veículo aquoso. A liberação do fármaco é dependente de pH e da concentração de eletrólitos no trato gastrointestinal. No processo de erosão, fenômeno físico que ocorre durante a liberação do fármaco, há rompimento das

cadeias poliméricas. Esse processo pode ser superficial, denominado erosão heterogênea ou com penetração de fluídos de dissolução no sistema de forma intensa, quando é denominada erosão homogênea (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986; CHIEN, 1992; LONGER, ROBINSON, 1995; ANSEL, POPOVICH, 2000).

- Sistema matricial;

No sistema matricial o fármaco é disperso (misturado) em uma matriz inerte de natureza hidrofílica ou hidrofóbica. Este material, que retarda a liberação do fármaco, pode ser encapsulado na forma de partículas ou transformado em comprimidos por via direta ou após granulação úmida. A liberação é controlada por uma combinação de vários processos físicos. Estes incluem a permeação da matriz pela água, lixiviação (extração ou difusão) do fármaco a partir da matriz ou erosão do material da matriz. Alternativamente, o fármaco pode dissolver no material que constitui a matriz e ser liberado por difusão através deste material ou, por partição entre a matriz e o fluído extrator. As matrizes podem ser preparadas a partir de materiais insolúveis ou erodíveis. No caso de matriz hidrofílica forma-se em volta da estrutura uma camada de hidratação que permite a gradativa solubilização e difusão do fármaco. A fração da matriz que deixou de ter o fármaco expande-se gradualmente na direção do núcleo da matriz, caracterizando o intumescimento. A formação de canalículos possibilita que as moléculas de fármaco nas partes mais internas da matriz sejam solubilizadas e liberadas (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986; CHIEN, 1992).

Uma tortuosidade elevada significa que o percurso médio efetivo para difusão é elevado. O termo porosidade tem em conta o espaço disponível para a dissolução do fármaco. Assim, um aumento na porosidade resulta em um aumento da liberação do fármaco. A porosidade e a tortuosidade são funções da quantidade de fármaco disperso, das propriedades físico-químicas da matriz e das características da dispersão do fármaco na matriz. Os materiais mais comuns são hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose e etilcelulose (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986; CHIEN, 1992).

No caso de matrizes lipídicas ou cerosas, o fármaco é disperso na matriz fundida ou dissolvida em solvente orgânico, depois solidificada por resfriamento ou evaporação do solvente, granulada e comprimida. Neste tipo de matriz, a biodisponibilidade do fármaco, a qual é dependente da relação polímero/fármaco pode ser modificada pela inclusão de quantidades de diluentes como a lactose, substituindo em parte o polímero na formulação. A partir do momento em que o meio de dissolução entra em contato com a formulação, este penetra na matriz dissolvendo o fármaco e criando canais por onde a difusão se realiza (LONGER, ROBINSON, 1995; LEE, B.; RYU e CUI, 1999).

Estas matrizes são agentes retardantes que formam matrizes insolúveis ou esqueletos que incorporam o fármaco. Geralmente, estes comprimidos são designados para serem eliminados intactos e não sofrerem modificações no trato gastrointestinal. A etapa limitante é a penetração do líquido na matriz a menos que agentes molhantes sejam incluídos para promover a permeação da matriz polimérica (CHIEN, 1992; HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994; ANSEL, POPOVICH, 2000).

Foi elaborada uma hipótese de que excipientes quirais podem interagir preferencialmente com um dos enantiômeros levando a uma liberação estereoseletiva a partir de uma formulação contendo uma mistura racêmica. A hidroxipropilmetilcelulose é um excipiente quiral derivado da celulose e amplamente utilizado em formulações orais e tópicas (SOLINIS, CRUZ e HERNANDEZ, *et al.*, 2002).

2.3. DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS

2.3.1. Histórico

Dissolução é o processo pelo qual um sólido com características de solubilidade média entra em solução. Este teste é baseado no fato de que para o fármaco ser absorvido e estar disponível no sistema circulatório, ele deve ser previamente solubilizado (FURLANETTO, MAESTRELLI e ORLANDINI, *et al.*, 2003). As primeiras referências sobre dissolução são de provavelmente de um artigo de 1897 de Noyes e Whitney. Os autores sugeriram que a taxa de dissolução de substâncias sólidas é determinado pela taxa de difusão de uma camada muito fina de uma solução saturada que forma instantaneamente ao redor da partícula sólida. Eles desenvolveram a relação matemática que correlaciona a taxa de dissolução com o gradiente de solubilidade do sólido. A equação ainda é a fórmula básica sobre a qual gira a maioria dos tratamentos matemáticos modernos do fenômeno de dissolução (REMINGTON, 2000).

Antes da emergência do teste de dissolução se tornar oficial na Farmacopéia dos Estados Unidos, no início dos anos sessenta, o teste de desintegração era o único método oficial *in vitro* utilizado pela maioria das Farmacopéias ao redor do mundo como um meio de prever a liberação *in vivo* e também para avaliação do desempenho do produto. Embora o teste de desintegração esteja somente indiretamente relacionado a biodisponibilidade do fármaco, este teste tem sido a primeira escolha pelas indústrias farmacêuticas para avaliação da qualidade e desempenho de qualquer forma de dosagem sólida convencional. Isto se deve provavelmente ao fato que este teste é barato, rápido e não requer pessoal qualificado (KHAN, 1996).

No final dos anos sessenta, o teste de dissolução se tornou uma exigência mandatória para várias formas farmacêuticas (REMINGTON, 2000). Com a modernização da tecnologia, avanços nas pesquisas em liberação de fármacos e maior ênfase na previsão *in vivo* dos efeitos terapêuticos através de testes *in vitro*, o teste de dissolução tem ganhado mais e mais popularidade. Inicialmente o teste de dissolução foi introduzido para

caracterizar o perfil de liberação de fármacos de baixa solubilidade em meio aquoso. Porém, atualmente a ênfase é adotar o teste de dissolução em monografias para todas as sólidas com poucas exceções (por exemplo fármacos não absorvíveis). O teste de dissolução é utilizado para o controle de qualidade de produtos acabados para avaliação da consistência de lote a lote da liberação do fármaco (NOORY, TRAN e OUDERKIRK, *et al.*, 2000) e também é essencial nos vários estágios do desenvolvimento de uma formulação para escolha e avaliação adequada de diferentes formulações. O desenvolvimento de qualquer forma de dosagem sólida se inicia com o teste de dissolução e o mesmo é uma ferramenta importante a partir de forma farmacêutica sólidas. Na verdade, o uso criativo das técnicas de dissolução pode acelerar os estágios iniciais do desenvolvimento de uma formulação, particularmente no caso de produtos de liberação controlada, possibilitando a pronta identificação de problemas potenciais na taxa de liberação do fármaco. Basicamente o teste de dissolução torna possível a avaliação das propriedades de dissolução do fármaco e a seleção dos excipientes mais adequados e as proporções apropriadas entre eles para obtenção da liberação do fármaco desejada. Além disso, quando a correlação *in vitro* – *in vivo* está disponível, a dissolução pode também ser utilizada como um teste que reflete a biodisponibilidade do produto em humanos e por isso pode determinar a bioequivalência de diferentes produtos contendo o mesmo fármaco na mesma dosagem (SHAH, NOORY e NOORY, *et al.*, 1995; KHAN, 1996; FURLANETTO, MAESTRELLI e ORLANDINI, *et al.*, 2003).

O papel da dissolução na absorção do fármaco, ainda está longe de ser perfeitamente entendido. Apesar do sucesso relatado de vários estudos de correlação *in vitro/ in vivo*, a dissolução não é um preditor da eficiência terapêutica. De preferência, é uma ferramenta qualitativa que pode fornecer informações valiosas sobre a disponibilidade biológica de um fármaco assim como consistência lote a lote. Outra área de dificuldade é o fato que a acuracidade e a precisão deste teste é dependente de uma rigorosa observação de muitos parâmetros sutis e controle operacional detalhado (REMINGTON, 2000).

É natural tentar relacionar os dados de dissolução *in vitro* com os dados farmacocinéticos *in vivo*. Um esforço para ligar os resultados de dissolução e os resultados

farmacocinéticos freqüentemente se refere à análise de correlação *in vitro* - *in vivo*. Durante os últimos 40 anos são utilizados 3 abordagens para realizar a correlação *in vitro* - *in vivo* que são denominadas abordagens Nível A, Nível B e Nível C. Entre estas 3 abordagens o Nível A é geralmente visto como o melhor método, pois o Nível A utiliza todos os dados de dissolução e farmacocinéticos. Esta correlação representa uma relação ponto a ponto entre a dissolução *in vitro* e a dissolução *in vivo*. O nível A é também visto como um modelo preditivo para a relação entre o tempo de liberação total *in vitro* e o tempo de resposta total *in vivo*. Em geral, a correlação é linear neste nível. A correlação nível A é o mais útil do ponto de vista regulatório. Na correlação nível B, a média da dissolução *in vivo* ou tempo de residência médio é comparado com a média de tempo de dissolução *in vitro*, através do uso de métodos estatísticos. Este tipo de correlação utiliza todos os dados *in vitro* e *in vivo*; assim, não é considerado como uma relação ponto a ponto. Isto é de interesse e uso limitados pois mais de um tipo de curva plasmática produz tempo de residência similar. Na correlação nível C descreve a relação entre a quantidade de fármaco dissolvida (por exemplo % dissolvida em 1 hora) em determinado tempo e um parâmetro farmacocinético (por exemplo AUC ou $C_{\text{máx}}$). A correlação nível C é considerada o nível mais baixo de correlação e não reflete a forma completa da curva da concentração plasmática. Similarmente, uma correlação múltipla nível c relaciona um ou mais parâmetros farmacocinéticos com a porcentagem do fármaco dissolvido em diferentes tempos do perfil de dissolução e assim pode ser mais útil. As correlações nível B e C podem ser úteis no início do desenvolvimento, incluindo a seleção de excipientes apropriados, otimização dos processos de manufatura, para finalidades de controle de qualidade e para caracterização de padrão de liberação de novas formulações de produtos de liberação mediata e de liberação modificada. (POLLI, 2000; SUNKARA, CHILUKURI, 2003).

O teste de dissolução tem sido implementado com sucesso nas formas farmacêuticas convencionais, e monografias gerais descritas nas farmacopéias são normalmente suficientes para testar qualquer nova formulação. Infelizmente este não é o caso com formas farmacêuticas de liberação controlada. Não existem diretrizes formais para avaliar produtos de liberação controlada. A tendência atual é avaliar cada forma de liberação controlada individualmente. Os cientistas farmacotécnicos e as autoridades

regulatórias encaram um enorme desafio para generalizar as condições dos testes de dissolução porque a maioria dos fármacos candidatos para formas farmacêuticas de liberação controlada e sua forma de liberação possuem propriedades físico químicas e farmacocinéticas que requerem considerações específicas. As dificuldades estão também na simulação das condições *in vivo* em condições *in vitro*. Desde que a maioria das formulações de liberação controlada são desenvolvidas para liberação prolongada, podem ocorrer variações das condições *in vivo*, tais como presença e natureza do alimento no trato gastrointestinal, horário do dia em que a forma de dosagem é administrada, o quais podem substancialmente afetar o perfil de dissolução do fármaco (SIEWERT, SIEVERT, 1998; KHAN, 1996; FURLANETTO, MAESTRELLI e ORLANDINI, *et al.*, 2003).

Apesar destas observações, a dissolução é considerada hoje como um dos mais importantes testes de controle de qualidade realizado nas formas farmacêuticas sólidas (REMINGTON, 2000; FURLANETTO, MAESTRELLI e ORLANDINI, *et al.*, 2003).

O desenvolvimento de um método de dissolução para fármacos com solubilidade limitada em água tem sido um desafio para a indústria farmacêutica e para as agências regulatórias. A liberação do fármaco é normalmente o processo limitante para absorção de fármaco de uso oral de baixa solubilidade. A fisiologia *in vivo* e as características físico-químicas do fármaco são importantes para a absorção oral de fármacos de solubilidade baixa em água. No corpo, surfactantes naturais auxiliam na dissolução e subsequente absorção do fármaco com solubilidade aquosa limitada. Várias técnicas *in vitro* tem sido utilizadas para atingir dissolução adequada de fármacos pouco solúveis e insolúveis, tais como métodos mecânicos (aumento da agitação e método de desintegração) ou meio hidroalcoólico ou grandes volumes de meio. O FDA avaliou surfactantes comerciais *in vitro* e os comparou com os surfactantes naturais e desenvolveu um procedimento para desenvolvimento de teste de dissolução para fármacos pouco solúveis utilizando-se surfactantes comerciais. Devido à relevância fisiológica dos surfactantes, o FDA geralmente prefere o seu uso no teste de dissolução de fármacos pouco solúveis. Alta concentração de surfactante pode ser menos discriminatório em relação as formulações e pode causar problemas no procedimento de dissolução devido a formação de espuma (SHAH, NOORY e NOORY, *et al.*, 1995; NOORY, TRAN e OUDERKIRK, *et al.*, 2000).

2.3.2. Estudos de dissolução

A absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida depende da liberação deste fármaco (dissolução), solubilidade e permeabilidade através do trato gastrointestinal. O primeiro aspecto mencionado depende do processo de fabricação do produto e os demais aspectos são determinados através das propriedades do ingrediente ativo. Todas as formas farmacêuticas sólidas podem ser caracterizadas de acordo com estas 3 propriedades (UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, 2000; DISSOLUTION SOLUTION NETWORK, 2003):

Sistema de classificação biofarmacêutica

O sistema de classificação biofarmacêutica é uma estrutura científica para classificação de substância baseado em sua solubilidade e permeabilidade intestinal (UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, 2000; DISSOLUTION SOLUTION NETWORK, 2003).

Quando combinado com a dissolução do fármaco, o sistema de classificação biofarmacêutica leva em consideração 3 fatores principais que governa a taxa e a extensão da absorção do fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida: dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal (UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, 2000).

De acordo com a classificação biofarmacêutica os fármacos são classificados da seguinte maneira (UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, 2000; DISSOLUTION SOLUTION NETWORK, 2003):

Tabela 1: Classificação biofarmacêutica

Classe 1	Alta solubilidade - Alta permeabilidade
Classe 2	Baixa solubilidade – Alta permeabilidade
Classe 3	Alta solubilidade – Baixa permeabilidade
Classe 4	Baixa solubilidade – Baixa permeabilidade

Os métodos recomendados para determinação da solubilidade e permeabilidade dos fármacos estão descritos a seguir (UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, 2000):

Solubilidade

O fármaco é considerado altamente solúvel quando a maior dose é solúvel em 250 mL ou menos de meios aquoso na faixa de pH de 1 a 7,5. O volume estimado de 250 mL é derivado de um estudo típico de bioequivalência, que prescreve administração do fármaco a voluntários humanos em jejum com um copo de água (cerca de 226,8 gramas) (UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, 2000).

Permeabilidade

A permeabilidade é baseada indiretamente na extensão da absorção (fração da dose absorvida, não sistêmica) do fármaco em humanos e diretamente na medida da taxa de massa transferida através da membrana intestinal humana. Alternativamente, podem-se utilizar sistemas não humanos capazes de prever a extensão da absorção do fármaco em humanos (por exemplo método de cultura de células epiteliais *in vitro*). Na ausência de evidências sugerindo instabilidade no trato gastrointestinal, o fármaco é considerado altamente permeável quando a extensão da absorção em humanos é determinada para ser 90% ou mais de uma dose administrada baseado na determinação do balanço de massa ou em comparação com a dose de referência intravenosa (UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, 2000).

Perfil de dissolução

Para que o fármaco tenha efeito, é necessário que após a administração oral o fármaco se dissolva e se difunda através das paredes intestinais. O primeiro passo neste processo é a desintegração do comprimido, seguida de dissolução do ingrediente ativo. Uma maneira de aumentar a dissolução de um fármaco pouco solúvel é aumentar a superfície disponível para dissolução. Isto é feito através da redução do tamanho das partículas ou dividindo-se o comprimido em dois comprimidos menores, com uma superfície maior combinada (DISSOLUTION SOLUTION NETWORK, 2003).

2.3.3. Conceitos teóricos da liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas

Na determinação da taxa de dissolução de fármacos a partir de forma farmacêutica sólida sob condições padronizadas, devem-se considerar vários processos físico-químicos, tais como molhagem da forma farmacêutica sólida, habilidade de penetração do meio de dissolução na forma farmacêutica, o processo de inchamento, desintegração e desagregação. Após a desagregação e o desalojamento ocorre, as partículas do fármaco se tornam expostas ao meio de dissolução e a dissolução se procede (REMINGTON, 2000).

Wagner propôs o esquema abaixo para os processos envolvendo a dissolução das formas farmacêuticas sólidas (REMINGTON, 2000).

Figura 4. Diagrama esquemático de Wagner ilustrando o processo envolvido na dissolução das formas farmacêuticas sólidas.

Carstensen explicou que a molhabilidade da superfície da forma de dosagem sólida controla o acesso do líquido na sua superfície e muitas vezes é o fator limitante do processo de dissolução. A velocidade de umedecimento depende diretamente da tensão superficial na interface (tensão interfacial) e do ângulo de contato θ , entre a superfície do sólido e do líquido. Geralmente, um ângulo de contato de mais de 90° indica uma molhabilidade pobre. A incorporação de um surfactante, ou na formulação ou no meio de dissolução, diminui o ângulo de contato e melhora a dissolução. A presença de ar no meio de dissolução provoca bolhas de ar que permanecem presas nos poros do comprimido e age como uma barreira na interface. Para cápsulas, a proteção de gelatina é extremamente hidrofílica e, portanto não existe o problema de molhabilidade para esta forma farmacêutica (embora ele possa existir para os pós que estão dentro) (REMINGTON, 2000).

Após a desintegração da forma farmacêutica em granulados ou agregados, as características de penetração representam o primeiro papel no processo de desagregação. Como qualquer comprimido, as formas farmacêuticas de liberação controlada requerem a adição de um lubrificante para auxiliar na ejeção do comprimido da cavidade da matriz. Os lubrificantes hidrofóbicos, tais como talco e estearato de magnésio, comumente empregados em formulações de comprimidos e cápsulas, retardam a taxa de penetração e, portanto o processo de desagregação. Seu mecanismo de ação é recobrir as partículas com uma camada fina durante a mistura. Está bem documentado na literatura que esta camada fina de lubrificante pode causar efeitos negativos nas propriedades dos comprimidos tais como: desintegração, dissolução e dureza. Um tamanho de poro grande facilita a penetração, porém se forem muito grandes eles podem inibir a penetração através da diminuição dos canais internos causado pelo inchamento do desintegrante. O estearato de magnésio é amplamente utilizado na indústria farmacêutica como lubrificante de sólidos. Sua capacidade lubrificante na formulação em que o mesmo é incorporado pode variar de um produtor para outro e até mesmo algumas vezes de lote a lote da mesma origem. A sua produção é baseada na reação com ácido esteárico com um composto de magnésio, tais como carbonato, óxido ou a partir de uma reação com cloreto de magnésio com sódio ou estearato de amônia em solução aquosa levando a precipitação do diidrato $C_{36}H_{70}MgO_4 \cdot 2H_2O$ (SHAH, NOORY e NOORY, *et al.*, 1995; REMINGTON, 2000; BRACCONI, ANDRES e NDIAYE, 2003).

Por meio de um estudo de investigação do comportamento de erosão em sistemas matriciais, foi verificada a influência de lubrificantes no perfil de dissolução de comprimidos. Foi formulado, por compressão direta, comprimidos contendo teofilina, talco, estearato de magnésio e HPMC. Os estudos de dissolução do fármaco foram conduzidos de acordo com a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002), aparato 1 (cesta), rotação 100 rpm em água deionizada. A constatação da ação retardante do estearato de magnésio foi notada especialmente nas concentrações acima de 1%, nas quais o filme de hidratação formado possibilitou uma menor erosão do fármaco (DURIG, VENKATESH e FASSIHI, 1999).

2.3.4. Fatores relacionados com as propriedades físico-químicas do fármaco

As propriedades físico-químicas do fármaco representam o primeiro papel no controle de sua dissolução a partir de uma forma farmacêutica. A solubilidade em água do fármaco é o principal fator que determina sua taxa de dissolução. Na verdade, alguns estudos demonstram que os dados da solubilidade do fármaco podem ser utilizados como uma previsão rudimentar da possibilidade de algum problema futuro com a biodisponibilidade, um fator que deve ser levado em consideração no desenvolvimento de uma formulação. Outros fatores que afetam a velocidade de dissolução incluem tamanho da partícula, estado cristalino tais como polimorfismo e estado de hidratação, complexação, como também surfactantes e outros aditivos (ácidos, bases, tampão, etc.). Outras propriedades físicas tais como, densidade, viscosidade e molhabilidade contribuem para problemas de dissolução de floculação e aglomeração. Características de adsorção do fármaco também parecem ter um efeito significativo na dissolução de certos fármacos (REMINGTON, 2000).

2.3.5. Efeito do tamanho da partícula na dissolução

A micronização das partículas do fármaco tem sido freqüentemente utilizada para aumentar a biodisponibilidade de fármacos de solubilidade baixa em água, entretanto a redução do tamanho das partículas na faixa micro nem sempre tem sido suficiente para atingir este objetivo. Entretanto, a redução das partículas para a faixa nano, tem sido utilizada com sucesso para aumentar a biodisponibilidade (VERGOTE, VERVAET e DRIESSCHE, *et al.*, 2002).

Devido ao aumento da área da superfície com a diminuição do tamanho das partículas, uma taxa de dissolução maior pode ser alcançada através da redução do tamanho das partículas. Este efeito tem sido focado devido a taxa de dissolução superior observada após a micronização de certos fármacos insolúveis sendo obtido o oposto para as formas com moagem convencional. A micronização aumenta a área de superfície exposta ao meio de dissolução e portanto aumenta a taxa de dissolução (REMGINGTON, 2000).

Várias investigações demonstram um aumento na taxa de absorção para griseofulvina após a micronização. Efeitos similares têm sido relatados para cloranfenicol, sais de tetraciclina e acetato de noretisterona. No caso de cloranfenicol, foi demonstrado que formulações contendo partículas menores (50 a 200 μm foram absorvidas mais rapidamente que as formulações contendo partículas maiores (400 a 800 μm) (REMGINGTON, 2000).

Entretanto, deve ser reconhecido que o mero aumento na área da superfície do fármaco não garante sempre um aumento equivalente na taxa de dissolução. Um aumento na área da superfície efetiva ou a área exposta ao meio de dissolução, e não a área de superfície absoluta, que é diretamente proporcional a taxa de dissolução (REMGINGTON, 2000).

2.3.6. Efeito do estado cristalino do fármaco na dissolução

As características dos fármacos na fase sólida, tais como, estado amorfo, estado cristalino, estado de hidratação e estrutura polimórfica tem sido apresentados como tendo uma influencia significativa na taxa de dissolução. Por exemplo, foi demonstrado que a forma amorfa da novobiocina apresenta uma solubilidade e taxa de dissolução maiores que a forma cristalina. Estudos dos níveis sangüíneos confirmam tais descobertas onde a administração da forma amorfa produziu cerca de 3 a 4 vezes mais efeito quando comparada com a administração da forma cristalina. Diferenças similares foram demonstradas para griseofulvina, fenobarbital, acetato de cortisona e cloranfenicol (REMINGTON, 2000).

2.3.7. Fatores relacionados com as formas sólidas

Os efeitos das várias formulações e fatores dos processos de manufatura na taxa de dissolução e biodisponibilidade do ingrediente ativo a partir de comprimidos e cápsulas tem sido bem documentado por vários cientistas desde o começo dos anos 60. Embora a magnitude e o significado destes efeitos devem ser determinados individualmente para cada produto (comprimidos ou cápsulas). A seguinte discussão do passado e das atuais descobertas certamente pode servir como um guia para os cientistas farmacêuticos, especialmente durante os estágios iniciais do projeto da formulação e desenvolvimento do produto (REMINGTON, 2000).

Tem sido demonstrado que a taxa de dissolução de um fármaco puro pode ser alterado significativamente quando o mesmo é misturado com vários adjuvantes durante o processo de fabricação das formas farmacêuticas sólidas. Estes adjuvantes são adicionados para atender certas funções farmacêuticas tais como diluentes, corantes, agregantes, agentes de granulação, desintegrantes e lubrificantes. Geralmente produtos idênticos (comprimidos ou cápsulas) produzidos por fabricantes farmacêuticos diferentes, exibem diferenças significantes na taxa de dissolução do ingrediente ativo. Em certos casos, vários estudos

demonstraram que formulações pobres de comprimidos ou cápsulas causam uma notável queda na biodisponibilidade e prejuízo na resposta clínica. Tais descobertas durante os anos 60, especialmente no caso de comprimidos de digoxina e de tolbutamida, como também cloranfenicol e cloridrato de tetraciclina (todos fármacos de salvamento), foram os fatores desencadeantes que obrigou agências regulatórias e as autoridades compendiais a instituir o teste de dissolução como um requerimento legal da maioria das formas farmacêuticas sólidas (REMINGTON, 2000).

Levy em 1963 estudou o efeito do amido, o diluente mais comum, na taxa de dissolução dos comprimidos de ácido salicílico fabricados por via seca, processo de dupla compressão. Aumentando-se a quantidade de amido de 5% para 20%, resultou em um aumento dramático na taxa de dissolução (quase triplicou). Isto foi atribuído a melhor e completa desintegração. Mais tarde, entretanto, Finholt sugeriu que os fármacos hidrofóbicos adquirem uma camada na superfície composta de partículas finas de amido que comunica uma propriedade hidrofílica a formulação granular e consequentemente aumenta a área da superfície efetiva e portanto a taxa de dissolução (REMINGTON, 2000).

Diferenças nos agregantes utilizados nos comprimidos de tolbutamida resultou em variação nas características de dissolução e diferenças no efeito hipoglicemiante observados clinicamente. A granulação úmida, em geral, aumenta a taxa de dissolução de fármacos fracamente solúveis fornecendo propriedades hidrofílicas para a superfície dos granulados. Solvang e Finholt mostraram que comprimidos de fenobarbital granulados com solução de gelatina dissolveram muito mais rápido em suco gástrico humano do que aqueles preparados com carboximetilcelulose sódica ou polietilenoglicol 6000 como agentes aglutinantes (REMINGTON, 2000).

Eles sugeriram que a gelatina fornece características hidrofílicas a superfície hidrofóbica do fármaco, enquanto que o polietilenoglicol forma um complexo com baixa solubilidade e a carboximetilcelulose sódica é convertida para sua forma ácida menos solúvel em pH do suco gástrico (REMINGTON, 2000).

Levy e Guntow investigaram os efeitos dos diferentes tipos de lubrificantes na taxa de dissolução dos comprimidos de ácido salicílico. Eles descobriram que o estearato de magnésio, um lubrificante hidrofóbico, tende a retardar a taxa de dissolução de comprimidos de ácido salicílico, enquanto que um lubrificante solúvel em água, lauril sulfato de sódio, realça a taxa de dissolução significativamente. Investigando o mecanismo de retardo, eles sugeriram que os lubrificantes hidrofóbicos, tais como, estearato de magnésio, estearato de alumínio, ácido esteárico e talco, diminuem a área de interface efetiva entre fármaco e solvente através da alteração das características da superfície dos comprimidos, o que resulta em redução da molhabilidade, prolongando o seu tempo de desintegração e diminuindo a área de interface entre o ingrediente ativo e o solvente (REMINGTON, 2000).

O efeito do lauril sulfato de sódio, por outro lado, foi sugerido ser devido em parte a um aumento do pH no micro ambiente em que está rodeando o ácido fracamente solúvel e ao aumento da molhabilidade e melhor penetração do solvente dentro dos comprimidos e grânulos como um resultado da diminuição da tensão interfacial entre a superfície do sólido e o solvente. O fato do lauril sulfato de sódio ser um lubrificante solúvel em água, não foi considerado um fator de aumento da taxa de dissolução dos comprimidos, pois o estearato de sódio, outro lubrificante solúvel em água, possui um efeito de retardo na taxa de dissolução (REMINGTON, 2000).

Os vários parâmetros de processo utilizados na fabricação de comprimidos influenciam enormemente na taxa de dissolução do ingrediente ativo. O método de granulação, o tamanho, densidade, conteúdo da mistura e força de compressão utilizada no processo de compressão, todos contribuem para as características da taxa de dissolução do produto final (REMINGTON, 2000).

O processo de granulação, em geral, aumenta a taxa de dissolução de fármacos fracamente solúveis. O uso de diluentes, tais como, amido, lactose “spray dried” e celulose microcristalina, tende a aumentar a hidrofiliabilidade do ingrediente ativo e melhora suas características de dissolução. O procedimento tradicional de granulação úmida foi considerado como um método superior quando comparado com granulação seca ou procedimento de dupla compressão. Com o advento de novas máquinas de compressão e materiais, no entanto, isto se tornou mais evidente que uma boa formulação, uma seqüência de mistura apropriada e tempo de adição dos vários ingredientes são os principais critérios que afetam as características dos comprimidos e não o método de granulação (REMINGTON, 2000).

No início dos estudos das propriedades físicas da compressão, T. Higuchi apontou a grande influência da força de compressão, empregada no processo de compressão, na densidade aparente, porosidade, dureza e tempo de desintegração. Existe uma relação entre o aumento na dissolução devido ao aumento na área da superfície através do esmagamento e o efeito de inibição devido à diminuição da ligação entre as partículas que causa uma diminuição na densidade, dureza e consequentemente uma diminuição na penetrabilidade do solvente. A alta compressão também pode inibir a molhabilidade dos comprimidos devido a formação, através do lubrificante, de uma camada de selagem firme e efetiva sob alta pressão e temperatura que normalmente acompanha a alta força de compressão (REMINGTON, 2000).

2.3.7.1. Condições do teste de dissolução para formas orais de liberação controlada

Meio de dissolução

O meio aquoso é preferível. As recomendações para o pH diferem levemente entre as várias Farmacopéias. A água como meio de dissolução é permitido por alguns Guias porém necessita justificativa. Os aditivos, tais como enzimas, sais e surfactantes, devem ser também justificados. A desaeração do meio deve ser realizada na validação de produto a produto (SIEVERT, SIEWERT, 1998).

Aparatos

Os tipos de aparatos utilizados nos produtos de liberação controlada são os métodos da pá e cesto (SIEVERT, SIEWERT, 1998).

Agitação

Diferentes velocidades de rotação são especificadas em várias Farmacopéias. O FDA recomenda 100 rpm para o cesto e 50 – 75 rpm para pá (SIEVERT, SIEWERT, 1998).

Duração do teste

No mínimo 80% de dissolução dever ser atingida dentro do período do teste. Em casos especiais a dissolução *in vitro* < 80% pode ser aceita se a duração do teste for de no mínimo 24 horas. Nestes casos durante o desenvolvimento deve-se realizar o controle de recuperação, isto é, estabelecer perfis de dissolução com testes com diferentes condições (SIEVERT, SIEWERT, 1998).

Definição das especificações

Para produtos de liberação controlada a Farmacopéia Européia (EUROPEAN Pharmacopoeia, 1997) exige no mínimo 3 pontos de especificações, o primeiro após 1 - 2 horas (cerca de 20-30% da liberação do fármaco) para fornecer garantia de uma liberação prematura do fármaco. O segundo ponto de especificação tem que ser por volta de 50% da liberação do fármaco para definir o modelo da dissolução. O último ponto, o limite de dissolução deve ser no mínimo 80% do fármaco liberado para garantir liberação quase quantitativa (SIEVERT, SIEWERT, 1998).

O propósito de se estabelecer especificação para dissolução é para garantir consistência lote a lote dentro da faixa, o que garante desempenho biofarmacêutico aceitável *in vivo* e distingue lotes bons de lotes ruins. Limites de especificação no entanto devem ser definidos baseados na experiência adquirida durante o processo de desenvolvimento especialmente considerando-se desenvolvimento clínico estudos de biodisponibilidade e bioequivalência (SIEVERT, SIEWERT, 1998).

2.4. MATÉRIAS-PRIMAS UTILIZADAS PARA OBTENÇÃO DE MATRIZES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

2.4.1. Methocel (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994; COLORCON, 2000).

2.4.1.1.Nome químico: celulose, 2-hidroxipropil metil éter (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994).

2.4.1.2. Descrição

O hidroxipropilmetilcelulose é um pó granulado ou fibroso de coloração branca a branca creme, sem odor e sem sabor e de livre fluidez (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994; REMINGTON, 2000).

2.4.1.3. Solubilidade

Intumesce em água e produz uma mistura coloidal viscosa clara a opalescente. Sofre transformação reversível de solução para gel através do aquecimento e resfriamento respectivamente. É insolúvel em álcool anidro, éter e clorofórmio (REMINGTON, 2000).

2.4.1.4. Generalidades

Methocel ® são polímeros solúveis em água, derivado da celulose, que é o polímero mais abundante na natureza (COLORCON, 2000).

Possuem características não iônicas minimizando problemas de interação quando utilizados em sistemas ácidos, básico e outros eletrólitos. É popular no uso como matrizes de liberação controlada devido a sua compatibilidade com inúmeros fármacos (REYNOLDS, GEHRKE e HUSSAIN, 1998; JUAREZ, RICO e VILLAFUERTE, 200).

O Methocel® está disponível em dois tipos básicos: metilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Ambos tipos possuem a estrutura polimérica da celulose, que é um carboidrato natural que contém estrutura básica repetida de unidades de anidroglicose. (Figura 5) (COLORCON, 2000).

Metilcelulose

Hidroxipropilmetilcelulose

Figura 5: Estruturas químicas típicas de Methocel®.

Durante a fabricação de éter celulose, as fibras de celulose são tratadas com solução cáustica, que na inversão é tratada com cloridrato de metila e/ou óxido de propileno. O produto é purificado e reduzido a pó fino (COLORCON, 2000).

A família dos produtos Methocel® consiste em produtos que variam quimicamente e fisicamente de acordo com as propriedades desejadas. As maiores diferenças químicas estão no grau de substituição do metoxil, substituição de número de moles de

hidroxipropil e grau de polimerização (medida através da viscosidade de uma solução 2%) (COLORCON, 2000).

Existem 4 produtos com variações químicas ou tipos de substituições para Methocel®, definido de acordo com a combinação da porcentagem de metoxil e porcentagem de hidroxipropil. Metilcelulose é fabricado utilizando-se somente cloridrato de metila. Estes são METHOCEL® A celulose éter (metilcelulose, USP). Para hidroxipropilmetilcelulose, é utilizado óxido de propileno além do cloridrato de metila para obtenção da substituição do hidroxipropil na unidade de anidroglicose. Os produtos de hidroxipropilmetilcelulose incluem Methocel E, Methocel F, Methocel K (COLORCON, 2000).

O grupo substituinte hidroxipropil, $-OCH_2CH(OH)CH_3$, possui uma hidroxila secundária no carbono dois e pode também ser considerado para formar o propilenoglicol éter de celulose. Estes produtos possuem, variando-se a taxa de substituição de hidroxipropil e metil, um fator que influencia propriedades tais como solubilidade e a temperatura de gelificação de soluções aquosas. A substituição possui um significativo impacto na performance da metilcelulose e da hidroxipropilmetilcelulose nos sistemas de matrizes hidrofílicas. Um modo muito útil de verificar como a substituição afeta as propriedades dos polímeros é o fenômeno da gelificação térmica (COLORCON, 2000; JUAREZ, RICO e VILLAFUERTE, 2001).

Quando soluções de methocel são aquecidas, eles formam gel em temperaturas específicas para cada tipo de produto. Estes géis são completamente reversíveis entre o produto formado sob aquecimento e se liquefaz sob resfriamento. Esta gelificação térmica de soluções aquosas de Methocel é uma propriedade valiosa para muitos usos. O fenômeno de gelificação de solução aquosa de Methocel foi postulado a ser primariamente causado pelas interações hidrofóbicas entre as moléculas. Em estado de solução em baixa temperatura, as moléculas são hidratadas e existe uma pequena interação polímero-polímero a não ser um emaranhado. A medida que a temperatura aumenta as moléculas perdem gradativamente sua água de hidratação sendo refletido através do aumento da viscosidade. Eventualmente, quando uma suficiente, porém não completa desidratação dos polímeros ocorre, a associação polímero-polímero se forma e o sistema se aproxima de uma estrutura de rede infinita refletida no aumento abrupto da viscosidade (COLORCON, 2000).

A temperatura de gelificação específica é governada pela natureza e quantidade dos grupos substituintes ligados ao anel de anidroglicose e, portanto irá variar com cada tipo de éter celulose. Aumentando-se a concentração irá diminuir a temperatura de gelificação. A temperatura na qual a gelificação ocorre em soluções contendo Methocel, fármaco ou outros excipientes pode ser completamente diferente dos valores característicos para HPMC com tipo de substituição específico. Alguns excipientes, por exemplo, lactose spray dried e fármacos (teofilina) não possuem efeito na gelificação quando presentes em baixas concentrações. Alguns fármacos aumentam dramaticamente a temperatura de gelificação enquanto outros abaixam dramaticamente a temperatura de gelificação (COLORCON, 2000).

A textura e a força do gel produzido pelo Methocel varia com o tipo, grau de viscosidade e concentração do Methocel utilizada. Em geral a força do gel aumenta com o aumento do peso molecular. Entretanto, a força do gel pode ser diminuída com peso molecular maior que 150.000 (aproximadamente 100 mPa.s para solução aquosa 2%). Aditivos também podem afetar a força do gel de Methocel (COLORCON, 2000).

Ocasionalmente, a viscosidade pode ser consideravelmente maior que o esperado. Este fenômeno pode ser causado pela interação do Methocel com um ou mais ingredientes da fórmula (COLORCON, 2000).

A diferença no peso molecular dos vários tipos de Methocel é refletido na viscosidade da solução aquosa de concentração padrão. A viscosidade da solução do polímero é o resultado da hidratação das cadeias do polímero, primeiramente através das ligações de hidrogênio dos átomos de oxigênio nas numerosas ligações éteres, causando extensão e formando espirais relativamente abertos ao acaso (COLORCON, 2000).

A hidratação do polímero, a formação do gel e a erosão do polímero tem sido área de pesquisa. Evidências sugerem que a cinética da hidratação inicial dos éteres de celulose é completamente rápida e relativamente independente da substituição. A taxa de erosão está relacionada ao peso molecular. Além disso, a taxa de erosão é afetada pela composição e pelas forças iônicas dos eletrólitos no meio líquido e da composição e nível de fármaco e outros aditivos dentro da matriz (COLORCON, 2000).

A matriz hidrofílica, sistema de liberação controlada, é dinâmica envolvendo a umidificação do polímero, hidratação do polímero, formação do gel, inchaço e a dissolução do polímero. No mesmo momento, outros excipientes solúveis ou fármaco também serão umedecidos, dissolvidos e difundidos para fora da matriz enquanto que os materiais insolúveis serão contidos no local até que ocorra a erosão do complexo polímero/excipiente/fármaco ao redor ou até que haja a dissolução. Os mecanismos pelos quais a liberação do fármaco é controlada na matriz dos comprimidos são dependentes de

muitas variáveis. O princípio é que o polímero solúvel em água presente no comprimido hidrata na superfície externa para formar a camada de gel. A taxa de fármaco liberada é determinada pela difusão (se solúvel) através do gel e pela taxa de erosão do comprimido (WAN, HENG e WONG, 1991; REYNOLDS, GEHRKE e HUSSAIN, 1998; SIEPMANN, KRANZ e BODMEIER, *et al.*, 1999; COLORCON, 2000; JUAREZ, RICO e VILLAFUERTE, 2001).

Foi realizado um estudo formulando-se comprimidos matriciais de 4-aminopiridina com carboximetilcelulose e HPMC para o controle da liberação. O comportamento dos comprimidos foi avaliado e empregou-se o método de dissolução baseado na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002), aparato 2 (pá) e rotação de 200 rpm. Os meios de dissolução utilizados foram solução de ácido clorídrico 0,1 N e tampão fosfato 0,2 M. Observou-se que o mecanismo envolvido na dissolução do fármaco foi a difusão envolvendo modelo cinético de ordem zero (JUAREZ, RICO e VILLAFUERTE, 2001).

Em estudos anteriores, Takahara *et al.*, 1995, propôs que a dissolução de fármacos altamente solúveis em água a partir de comprimidos matriciais preparados com HPMC tipo 2910 4000 cps, ocorre predominantemente de acordo com a lei da raiz quadrada., isto é, o fármaco é liberado após a dissolução no meio infiltrado na matriz do comprimido. Por outro lado, os fármacos fracamente solúveis em água parecem ser liberados no estado de partícula, principalmente através da erosão da matriz a qual ocorre de acordo com a lei de Hixson-Crowell. Assim, a dissolução de fármacos pouco solúveis a partir de matrizes de liberação controlada ocorre predominantemente após a liberação das partículas do fármaco para o meio (TAKAHARA, YAMAMOTO e NISHIHATA, 1996).

2.4.1.5. Aplicações em formulações farmacêuticas e tecnológicas

O hidroxipropilmetilcelulose é amplamente utilizado em formulações farmacêuticas de uso oral ou tópico. Nos produtos de uso oral, o HPMC é principalmente como aglutinante, revestimento e como matriz em comprimidos de liberação prolongada com bons resultados (WAN, HENG e WONG, 1991; SHESKEY, ROBB e MOORE, *et al.*, 1995; SIEPMANN, KRANZ e PEPPAS, 2000; JUAREZ, RICO e VILLAFUERTE, 2001). As concentrações entre 2 – 5% p/p podem ser utilizadas tanto como aglutinante em processos de granulação úmida como em processos de granulação seca. Alto grau de viscosidade pode ser utilizado para retardar a liberação da matriz de drogas solúveis em água. Dependendo da viscosidade, concentrações entre 2 –10 % p/p pode ser utilizada como solução formadora de filme em revestimento de comprimidos. Baixa viscosidade pode ser utilizada em solução de revestimento aquoso, enquanto que viscosidades mais altas são utilizadas com solventes orgânicos (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients,1994).

HPMC também é utilizada como agente de suspensão e espessante em formulações tópicas, particularmente preparações oftálmicas. Comparado com metilcelulose, o HPMC produz uma solução límpida com poucas fibras presentes e, portanto é preferida nas formulações de uso oftálmico. As concentrações entre 0,45 – 1,0 % podem ser adicionadas como agentes espessantes para veicular colírios e soluções de lágrima artificial (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients,1994; REMINGTON, 2000).

HPMC também é utilizado como emulsificante, agente suspensor e agente estabilizante em géis tópicos e pomada. Além disso, HPMC é utilizado como adesivo plástico em ataduras e como agente umidificante de lentes de contato rígidas. É também amplamente utilizado em cosméticos e produtos alimentícios (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients,1994).

O sistema de matriz que incha na presença de água no controle da liberação do fármaco tem sido utilizado na indústria farmacêutica por mais de 40 anos. O material

hidrofílico mais comumente utilizado no caso de formas farmacêuticas de liberação controlada é a hidroxipropilmetilcelulose, a qual tem sido utilizada no início dos anos sessenta. Ela apresenta boas características de compressão, possui propriedades de hidratação adequada, isto é grau e tempo de hidratação, pode acomodar altos níveis de fármaco e é considerada não tóxica. Entretanto, os mecanismos de liberação do fármaco a partir destes sistemas é complexo, envolvendo 3 fronteiras móveis, em termos de hidratação, difusão e erosão. O processo de liberação do fármaco a partir de matrizes de HPMC é mostrado esquematicamente na Figura 6 (KIIL, JOANSEN, 2003).

Figura 6: Ilustração esquemática de um comprimido com matriz de HPMC durante a liberação radial do fármaco.

Estão presentes na matriz 3 frentes móveis distintas. A mais profunda é a frente de hidratação, a qual representa a fronteira entre o polímero ainda na forma vítrea (zona 1) e a fase gelificada (zona 2 e 3). O HPMC presente na zona 1 está no estado vítreo (cristalino) porque a água ainda não penetrou e subseqüentemente plastifica a matriz através da redução da temperatura de transição vítrea de 154 e

184 °C para a temperatura do sistema (37°C). Na zona 1 a mobilidade das macromoléculas é muito baixa levando a uma baixa taxa de difusão da água (na ordem de 10^{-16} m²/s a 37°C). De acordo com Fyfe e Blazek a hidratação da matriz de HPMC pode ser atribuída a perturbação das ligações de hidrogênio entre as cadeias do polímero. Quando a água penetra no sólido HPMC, ela se insere nas ligações de hidrogênio entre cadeias de polímeros adjacentes. A medida que mais e mais água se insere entre as cadeias, as forças entre as mesmas diminui. As cadeias inicialmente ganham liberdade rotacional e começa a ocupar mais espaço, o que resulta no inchamento do polímero. A penetração da água preenche o vazio entre as cadeias do polímero e se difunde para regiões mais densas do

polímero forçando afastamento adicional das cadeias. Nas zonas 2 e 3 a mobilidade das cadeias do polímero é notavelmente aumentada quando comparada com a situação da zona 1 conduzindo a uma taxa de difusão da água muito maior (na ordem de $10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ a 23°C). À frente de difusão consiste na fronteira entre o sólido (zona 2) e o fármaco dissolvido (zona 3). Entretanto, a dissolução do fármaco se ocorre nesta frente e o fármaco dissolvido subseqüentemente se difunde radialmente em direção a frente de erosão. A última é simplesmente a fronteira entre a superfície da matriz e o meio de dissolução. A matriz de HPMC pode sofrer erosão (dissolução devido ao contato prolongado com a água). Para a matriz de HPMC em um meio de dissolução especificado os movimentos relativos destas 3 frentes são determinados pela carga da matriz e pelas propriedades físicas do fármaco (WAN, HENG e WONG, 1991; KIIL, JOANSEN, 2003; KOSMIDIS, RINAKI e ARGYRAKIS, *et al.*, 2003).

Vários modelos matemáticos tem sido publicados para elucidar os processos de transporte da água e do fármaco e para predizer a cinética de liberação do fármaco resultante. A descrição matemática de todo processo de liberação do fármaco é difícil, devido ao número de características físicas que devem ser levadas em consideração. Estas características incluem a difusão da água dentro da matriz de HPMC, o inchamento do HPMC, a difusão do fármaco para fora da matriz, dissolução do polímero, transporte radial e axial em um sistema tridimensional, difusibilidade concentração dependente das espécies, fronteiras móveis, mudanças no tamanho da matriz, porosidade e composição. Recentemente um novo modelo matemático foi proposto, considerando-se difusão radial e axial do fármaco e da água em um sistema cilíndrico tridimensional, difusibilidade concentração dependente e alterações na no volume e composição da matriz devido ao inchamento do polímero. Este modelo assume dissolução instantânea do fármaco e negligencia a dissolução do polímero (SIEPMANN, KRANZ e PEPPAS, *et al.*, 2000).

Foi realizado um estudo para investigar os efeitos da viscosidade do HPMC utilizada como excipiente em formulações de liberação controlada. Verificaram-se as características de biodisponibilidade em coelhos e liberação *in vitro* da nifedidino, fármaco pouco solúvel em água. Para melhorar a liberação e favorecer a cinética de ordem zero, empregaram-se Macrogol ® 6000, que aumentou a erosão das matrizes facilitando a difusão do polímero das camadas mais externas (ISHIKAWA, WATANABLE e TAKAYAMA, *et al.*, 2000).

Outro estudo foi realizado utilizando-se o fármaco mesilato de adinasolan na obtenção de comprimidos de liberação controlada, juntando-se lactose e HPMC. O estudo visou observar os efeitos das variações no perfil de dissolução do fármaco através do uso de diferentes tipos de Methocel K100 LV, K4M, K15M e K100M, bem como os mecanismos de liberação envolvidos. Os resultados mostraram diferenças pouco significativas na liberação do fármaco para os polímeros K15M e K100M. De acordo com os modelos matemáticos aplicados, o modelo de Higuchi foi o que melhor representou a cinética nos comprimidos de liberação controlada de adinasolan (SUNG, NIXON e SKOUG, *et al.*, 1996).

Foi observado em um estudo que o aumento da proporção de HPMC na formulação contendo indometacina, diminuiu a taxa de liberação do fármaco da matriz. De acordo com este estudo, isto pode ser explicado através do inchamento do HPMC após absorção da água: uma quantidade elevada de HPMC absorve mais água e causa um alto grau de inchamento. Isto, por sua vez, aumenta a tortuosidade e a extensão do caminho difusional, diminuindo a quantidade de fármaco liberado (XU, SUNADA, 1995).

Uma formulação contendo uma baixa concentração de HPMC apresenta uma desintegração parcial no início do teste de dissolução. Se o processo de desintegração for muito extenso, ele pode prevenir a formação da camada contínua de gel, a qual é responsável pela modulação do processo de liberação. Nestes casos, a liberação do fármaco se inicia em um curto intervalo de tempo. A desintegração da matriz certamente é aumentada pela presença de um desintegrante. O desintegrante incha muito rapidamente quando entra em contato com a água e este efeito pode prevenir a formação de uma estrutura efetiva do gel na superfície da matriz a qual é capaz de restringir a penetração da água e a difusão do fármaco. Por outro lado, comprimido de matrizes contendo alta porcentagem de HPMC é capaz de manter sua integridade e, portanto apresentam um bom controle da dissolução do fármaco. Com taxas de liberação mais lentas por períodos de tempo mais prolongado altas concentrações de HPMC são capazes de liberar o fármaco em diferentes taxas, dependendo da quantidade e grau de viscosidade do polímero utilizado (MAGGI, MACHISTE e TORRE, 1999).

2.4.1.6. Estabilidade e condições de estocagem

HPMC é um material estável embora seja higroscópico após a secagem. As soluções são estáveis em pH 3-11. Soluções aquosas são comparativamente resistentes a enzimas, promovendo boa estabilidade da viscosidade durante a armazenagem em tempo de prateleira. Entretanto, soluções aquosas são sujeitas a contaminação microbiana e devem ser conservadas com conservantes antimicrobianos (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994).

O pó deve ser estocado em frascos bem fechados em local seco e fresco (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994).

2.4.1.7. Incompatibilidades

HPMC é incompatível com alguns agentes oxidantes. Como é um agente não iônico, o HPMC não complexa com sais metálicos e sais iônicos orgânicos para formar precipitados insolúveis (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994).¹

2.4.1.8. Situação regulatória

O HPMC é aceito como aditivo alimentício na Europa. Está incluído no FDA Inactive Ingredients Guide e também está incluído na licença de medicamentos não parenterais no Reino Unido (HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 1994).

3. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi desenvolver formulações de comprimidos de liberação controlada contendo 200 mg de cetoprofeno empregando-se matriz de polímeros derivados da celulose (HPMC) e posterior avaliação *in vitro*.

Para tanto, foram seguidas as etapas:

- 1 – Desenvolvimento das matrizes com diferentes proporções de polímero.
- 2 – Avaliação dos perfis de dissolução após padronização e validação da metodologia *in vitro*.
- 3 – Comparação dos perfis obtidos àqueles de forma farmacêutica do mercado.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1.Material

4.1.1. Matérias-primas, solventes e reagentes.

- Cetoprofeno, grau de pureza farmacêutico, lote 12931.00 e lote 009782.00, cedido pelo laboratório Aventis Pharma;
- Estearato de magnésio vegetal, grau de pureza farmacêutico, lotes 205561 e 203026 cedido pelo laboratório Aventis Pharma;
- AEROSIL 200, grau de pureza farmacêutico, lote 1323102, cedido pela Degussa;
- Methocel K100 LV, grau de pureza farmacêutico, lote PH27012N21, cedido pela Colorcon;
- Cloreto de sódio, grau de pureza analítico (Merck);
- Metanol, grau de pureza analítico;
- Fosfato de sódio dibásico dodecahidratado, grau de pureza analítico (NUCLEAR);
- Dihidrogênio fosfato de sódio monohidratado, grau analítico (Merck);
- Polietilenglicol 4000, grau farmacêutico, lote 201753, cedido pelo laboratório Aventis Pharma;
- Lactose monohidratada M100, grau de pureza farmacêutico, lote 11071/00, cedido pela Aventis Pharma;
- PVP K30, grau de pureza farmacêutico, lote 304698, cedido pelo laboratório Aventis Pharma.
- Produto referência lote 303354, fabricação 07/2003 e validade 06/2005.

4.1.2. Substância de referência

Cetoprofeno, substância química de referência, que apresenta 99,3% e 99,7 % de pureza dos lotes 12931.00 e 009782.00 respectivamente, cedido pela Aventis Pharma.

4.1.3. Soluções

Solução empregada no preparo da reta de calibração e nos ensaios de dissolução.

Solução tampão fosfato isotônico pH 6,8 (PHARMACEUTICAL Handbook, 1980).

4.1.4. Equipamentos

- Aparelho de dissolução SOTAX, com 7 cubas de vidro de 1000 mL de capacidade;
- Balança analítica SARTORIUS BL 210 S;
- Espectrofotômetro UV-VIS HEWLETT PACKARD 8452A DIODE ARRAY SPECTROPHOTOMETER
- Banho de ultra-som UNIQUE modelo USC – 2800 A;
- Balança semi-analítica MARTE modelo AS 2000 C (sensibilidade 0,01 g);
- Durômetro DR Schleuniger Pharmaton Model 6D TABLET TESTER e ERWEKA TBH 28;
- Paquímetro Mitutoyo digital (sensibilidade 0,01 mm);
- Máquina de compressão KORSCH, com punção côncavo de 11 mm;
- Balança SARTORIUS modelo 1207 MP2A;
- Balança infravermelho Micronal B160 e Mettler LP 16;
- Moinho oscilante ERWEKA AR 400;
- Tela # 0,7 mm;
- Tela oscilante 1,0 mm;
- Granulador de alto cisalhamento MI-PRO ProCept;
- Estufa

- Tela manual #0,5 mm
- Socador Stampfvolumeter;
- Proveta de 250 mL para Stampfvolumeter;
- Aparelho de friabilidade ERWEKA GmbH TA 200;

4.2. Desenvolvimento Farmacotécnico e Delineamento de Experimentos

Devido à característica do cetoprofeno de péssima fluidez, foram feitas algumas tentativas com diferentes excipientes para desenvolvimento de formulação tanto para compressão direta como para granulação úmida.

Além disso, por se tratar de um princípio ativo muito pouco solúvel em água é recomendável a adição de um excipiente solúvel na formulação para melhorar a taxa de dissolução (BASF, 2001).

No teste de dissolução em tempo predefinido existem fatores que podem impactar tanto negativa quanto positivamente na quantidade dissolvida de fármaco. A fim de verificar qual o impacto destes fatores no resultado de dissolução, foi empregada uma metodologia estatística denominada Delineamento de Experimentos através do programa MINITAB®.

O MINITAB® é um software estatístico com uma gama considerável de recursos sendo bastante utilizado nos cursos de graduação de muitas faculdades no Brasil e no mundo (IME). É compatível com o sistema operacional Windows (r) 95/98 ou Windows NT (tm) 4 e requer 16 MB RAM Microcomputador com um processador 486 ou maior. Possui as características principais de estatística básica e avançada, regressão e ANOVA, séries de tempo, gráficos, simulações e distribuições, manipulação de dados, controle estatístico de processo, projeto de experimentos (DOE), análise de confiabilidade, análise multivariada, tamanho de amostra e cálculos de potência, etc (QUARKS, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2004)

O Delineamento de Experimentos são testes conduzidos de forma planejada, onde os fatores são alterados de modo a avaliar seu impacto sobre uma resposta. Fatores são as variáveis independentes controláveis no experimento, cujos efeitos se quer testar. Resposta é a variável dependente no experimento, que será empregada para se avaliar a influência dos fatores. Primeiramente foram definidos quais os fatores que impactam no resultado de dissolução e em seguida os níveis de cada fator. A resposta foi a quantidade dissolvida nos tempos predefinidos. Foram realizados testes preliminares para definir a concentração do polímero bem como a dureza dos comprimidos a ser obtida.

O programa foi alimentado com os fatores definidos como impactantes no resultado de dissolução e também com os níveis de cada fator, resultando em uma série de combinações. A sequência de fabricação é aleatorizada pelo programa com a finalidade de diluir os fatores não previstos nos testes.

Após a realização dos testes, na ordem sugerida pelo programa, o sistema é novamente alimentado com o resultado de dissolução, obtido em cada teste, e o programa fornece uma equação onde se verifica a influência de cada fator sobre a resposta.

Tabela 2: Fatores que impactam no resultado de dissolução e seus respectivos níveis

Fatores	Nível 1	Nível 2
Processo	Granulação úmida	Mistura seca
Proporção de matéria-prima (Methocel)	18%	20%
Dureza dos comprimidos	90 N	150 N

A combinação dos fatores com os níveis resultaram em 8 lotes de comprimidos, que foram fabricados e analisados e estão listados a seguir:

Tabela 3: Combinação dos fatores com os níveis

Nº da formulação	Ordem de fabricação	Processo	Matéria-prima	Dureza
5	1	Granulação úmida	18%	150 N
7	2	Granulação úmida	20%	150 N
4	3	Mistura seca	20%	90 N
3	4	Granulação úmida	20%	90 N
2	5	Mistura seca	18%	90 N
8	6	Mistura seca	20%	150 N
1	7	Granulação úmida	18%	90 N
6	8	Mistura seca	18%	150 N

4.2.1. TÉCNICA DE PREPARAÇÃO

4.2.1.1. Granulação Úmida

Mistura Inicial

Os produtos foram fabricados em escala laboratorial em um misturador de alto cisalhamento equipado com um talhador e um misturador central cuja velocidade pode ser ajustada entre 300 e 5.000 rpm e entre 30 a 1.750 rpm respectivamente. A carga dos produtos foi de 300 g. O cetoprofeno, a lactose, o AEROSIL e o Methocel foram transferidos para a caçamba do granulador. Em seguida, as mesmas foram misturadas para homogeneização e eliminação dos grumos de AEROSIL.

Preparação e adição da solução de PVP K30

Segundo Tabela 4, o PVP K30 foi dissolvido sob agitação em água purificada a temperatura ambiente. Após a mistura das matérias-primas a solução foi adicionada no granulador MIPRO lentamente a fim de evitar a formação de grumos.

Granulação

Após a adição da solução, os produtos foram granulados até ponto final adequado.

Secagem

Os produtos secaram em estufa ventilada e ao término do processo a umidade foi medida em balança infravermelho regulada a 60°C por 15 minutos.

Calibração

Os granulados secos foram calibrados em Moinho Oscilante montado com tela 1,0 mm.

Mistura final

Após a calibração, foi adicionado o estearato de magnésio vegetal e em um saco plástico foi realizada a mistura manualmente. A umidade da mistura final foi medida em balança infravermelha regulada a 60 °C por 15 minutos.

Compressão

Os granulados obtidos foram comprimidos em compressora KORSCH montada com punção circular côncavo de 11 mm.

4.2.1.2. Mistura Seca

Tamisação das matérias-primas

O tamanho do piloto fabricado para compressão direta foi de 150 g, quantidade mínima necessária para compressão na KORSCH. As matérias-primas pesadas, exceto o estearato de magnésio vegetal, foram tamisadas, a fim de eliminar os grumos das matérias-primas. Em seguida, as matérias-primas foram misturadas manualmente em saco plástico durante 5 minutos para homogeneização.

Mistura final

O estearato de magnésio vegetal foi adicionado e misturado durante 5 minutos manualmente em saco plástico.

Compressão

Os granulados obtidos foram comprimidos em compressora KORSCH montada com punção circular côncavo de 11 mm.

Tabela 4: Composição das formulações testadas, em porcentagem

Matérias-primas	Formulação 1 (F1)	Formulação 2 (F2)	Formulação 3 (F3)	Formulação 4 (F4)	Formulação 5 (F5)	Formulação 6 (F6)	Formulação 7 (F7)	Formulação 8 (F8)
Cetoprofeno	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
Lactose M100	36,5	29,0	34,5	27,0	36,5	29,0	34,5	27,0
Methocel K100 LV	18,0	18,0	20,0	20,0	18,0	18,0	20,0	20,0
AEROSIL 200	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
PVP K30	2,0	----	2,0	----	2,0	----	2,0	----
PEG 4000	----	10,0	----	10,0	----	10,0	----	10,0
Estearato de magnésio vegetal	1,5	1,0	1,5	1,0	1,5	1,0	1,5	1,0

Legenda:

Formulações preparadas por granulção úmida: F1, F3, F5 e F7.

Formulações preparadas por mistura seca: F2, F4, F6 e F8.

Formulações com dureza de 90N: F1, F2, F3 e F4.

Formulações com dureza de 150 N: F5, F6, F7 e F8.

Formulações contendo 18% de polímero: F1, F2, F5 e F6.

Formulações contendo 20% de polímero: F3, F4, F7 e F8.

Tabela 5: Parâmetros do Processo de Fabricação Granulação Úmida

Formulações	Tempo de mistura inicial (min)	Velocidade Central e talhador na mistura inicial	Tempo de adição da solução de PVP (min)	Qde de água purificada para solução (mL)	Qde de água purificada adicional (mL)	Velocidade do mist. e talhador na adição e granulação	Tempo de granulação (min)	Temperatura de secagem (°C)	Tempo de secagem (horas)	Umidade após secagem (%)	Tela calibração (mm)	Umidade após mistura final (%)
1	5	II/II	6'15"	100	----	I/I	1	40	24	0,92	1,0	1,21
5	5	II/II	6'15"	100	----	I/I	1	40	24	0,92	1,0	1,21
3	5	II/II	4'28"	60	72,5	I/I	3'29"	40	19	0,61	1,0	1,23
7	5	II/II	4'28"	60	72,5	I/I	3'29"	40	19	0,61	1,0	1,23

Tabela 6: Parâmetros do Processo de Fabricação Mistura Seca

Formulações	Tela de peneiramento das matérias-primas (mm)	Tempo de mistura (min)	Tempo de mistura final (min)
2	0,7	5	5
6	0,7	5	5
4	0,7	5	5
8	0,7	5	5

4.3. Métodos

4.3.1. Padronização do método de dissolução proposto para as formulações desenvolvidas e para o produto referência

De acordo com a solubilidade do cetoprofeno o meio de dissolução empregado foi o tampão fosfato de sódio isotônico pH 6,8 (0,067 M) nas seguintes condições (CORRIGAN, DEVLIN e BUTLER, 2003).

Volume de meio: 900 mL

Temperatura do meio de dissolução: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Velocidade de agitação: 50 rpm

Aparato II (pá)

Método de quantificação: espectrofotométrico com leitura em $\lambda = 260,0 \text{ nm}$

O aparelho de dissolução possui amostrador automático o qual foi programado para retirada de alíquotas de 10 mL nos tempos de 30 minutos, 1 hora, 4 horas, 6 horas, 8 horas e 12 horas sem reposição do meio. As amostras foram filtradas em filtro WHATMAN de microfibras de vidro de 25 mm cat. 1823025 e posteriormente diluídas (5,0 mL para um balão volumétrico de 100,0 mL) e analisadas em espectrofotômetro, utilizando-se o tampão fosfato isotônico pH 6,8 como branco. Foi utilizada solução padrão contendo 5 $\mu\text{g/mL}$ de cetoprofeno como referência. Após as análises foram construídas as curvas de porcentagem dissolvida versus tempo (CORRIGAN, DEVLIN e BUTLER, 2003).

Preparação do padrão:

Foram pesados exatamente cerca de 25 mg de cetoprofeno, padrão de referência, para um balão volumétrico de 100mL. O pó foi dissolvido e completado o volume com solução tampão fosfato pH 6,8. Homogeneizar. Em seguida, foram pipetados 2,0 mL da solução anterior para um balão de 100 mL. O volume foi completado com solução tampão fosfato pH 6,8 e em seguida o mesmo foi homogeneizado.

Foi lida a absorbância de cada formulação, do produto referência e do padrão em espectrofotômetro no comprimento de onda máximo de 260 nm, utilizando-se cubeta de 1 cm e solução tampão fosfato pH 6,8 como referência.

4.3.1.1. Estudo da interferência dos excipientes no teste de dissolução das formulações desenvolvidas

Para verificar a interferência das demais matérias-primas no método de dissolução desenvolvido, as formulações foram analisadas simultaneamente com seus respectivos placebos, que consiste na mistura de todas as matérias-primas na mesma proporção da formulação, exceto o fármaco. A massa de placebo pesada foi equivalente ao dobro da massa de um comprimido (cerca de 1g), sendo que as mesmas foram diluídas da mesma maneira que as amostras.

4.3.1.2. Teste de recuperação (exatidão) do método de dissolução

A exatidão do método foi determinada utilizando-se valores de percentual de recuperação obtidos do placebo adicionado de concentrações variadas de cetoprofeno na faixa de 50% a 150% da concentração declarada (200 mg) em duplicata, conforme indicado na tabela 7 (LEITE, 1998). As leituras foram realizadas em espectrofotômetro ultravioleta a 260,0 nm, utilizando o tampão fosfato isotônico pH 6,8 como branco.

Foram pesadas exatamente a quantidade de cetoprofeno padrão referentes as concentrações de 50%, 100% e 150%, e as mesmas foram transferidas quantitativamente para as cubas contendo 900 mL de tampão fosfato pH 6,8. Em seguida, foi adicionado o placebo em cada cuba nas mesmas quantidades presentes no comprimido (cerca de 300 mg) e iniciou-se o teste, cujo período foi de 12 horas, conforme metodologia proposta.

Tabela 7: Preparação das soluções padrão de cetoprofeno em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8

Exatidão de cetoprofeno	
%	Quantidade adicionada de cetoprofeno (mg)
50%	100,8
100%	200,8
150%	300,2

O seguinte cálculo foi empregado para obtenção da quantidade recuperada de cada amostra:

$$\frac{LA \times PP \times T \times 18}{LP \times 500} = \text{mg de cetoprofeno/comprimido}$$

Onde:

LA = Leitura da absorbância da solução amostra

LP = Leitura da absorbância da solução padrão

T = Teor do padrão de cetoprofeno em %

PP = Peso do padrão de cetoprofeno em mg

4.3.1.3. Linearidade

4.3.1.3.1. Determinação da linearidade do método de dissolução

Foram pesados 50,0 mg de cetoprofeno, substância de referência (99,9%), e dissolvidos em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8 em balão volumétrico de 100,0 mL. A solução foi mantida em banho de ultra-som até completa dissolução. Posteriormente, alíquotas dessa solução foram transferidas, com pipeta automática, para balões volumétricos de 50,0 mL, completando com tampão fosfato isotônico pH 6,8, sendo preparadas soluções com concentração entre 3 µg/mL a 15 µg/mL, conforme indicado na Tabela 8. As leituras

foram realizadas em espectrofotômetro ultravioleta a 260,0 nm, utilizando o tampão fosfato isotônico pH 6,8 como branco.

Tabela 8: Preparação das soluções padrão de cetoprofeno em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8

Amostra	Volume da solução padrão (25 µg/mL) em mL	Concentração final (µg/mL)
1	6	3
2	8	4
3	10	5
4	12	6
5	14	7
6	16	8
7	18	9
8	20	10
9	22	11
10	24	12
11	26	13
12	28	14
13	30	15

Foram calculados a equação da reta e o coeficiente de correlação linear, empregando-se o método dos mínimos quadrados.

Preparação das soluções

- Tampão fosfato isotônico pH 6,8 (Sorensen modificado).

Sua capacidade tamponante é de 38 mEq./L por unidade de pH. Agentes antiinflamatórios não esteroidais, como o cetoprofeno, tendem a apresentar baixa solubilidade e alta permeabilidade em pHs baixos, porém alta solubilidade e reduzida permeabilidade efetiva em pHs fisiologicamente mais altos (PHARMACEUTICAL HANDBOOK, 1980).

A preparação do meio foi feita de acordo com descrito no Pharmaceutical Handbook, 1980. 19th ed (PHARMACEUTICAL HANDBOOK, 1980).

5,2 g/l de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

11,9 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$

4,8 g/l de NaCl

Para preparo de 4 litros de tampão, foram dissolvidos, em um béquer de 4 litros, 20,8 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 47,6 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ e 19,2 g de cloreto de sódio em água degaseificada. O pH foi corrigido para 6,8 com solução de NaOH 1,0 M.

- Solução de hidróxido de sódio 1,0 M

Foram pesadas 40 g de hidróxido de sódio em pastilhas e dissolvidos em quantidade de água para completar 1000 mL em um balão volumétrico.

4.3.1.4. Avaliação da degradação de cetoprofeno pela ação da luz durante o teste de dissolução

4.3.1.4.1. Avaliação da degradação de cetoprofeno

Foram pesados exatamente cerca de 25 mg de cetoprofeno, padrão de referência, para um balão volumétrico de 100mL. O pó foi dissolvido e completado o volume com solução tampão fosfato pH 6,8. Homogeneizar. Em seguida, foram pipetados 2,0 mL da solução anterior para um balão de 100 mL. O volume foi completado com solução tampão fosfato pH 6,8 e em seguida o mesmo foi homogeneizado.

A absorbância da amostra foi lida em espectrofotômetro no comprimento de onda máximo de 260 nm, utilizando-se cubeta de 1 cm e solução tampão fosfato pH 6,8 como referência. Após a leitura, o restante da solução foi submetida à exposição de luz direta por 24 horas, sendo que após 4 horas de exposição a amostra foi lida nas mesmas condições mencionadas anteriormente e assim sucessivamente para os tempos de 8 horas, 12 horas e 24 horas de exposição à luz.

4.3.2. Densidade aparente e índice de compressibilidade (IC)

O teste de densidade aparente foi realizado em todos os lotes pilotos que foram fabricados, conforme descrito na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002). O índice de compressibilidade também foi calculado de acordo com a Farmacopéia Americana 25 ed.

Sabe-se que o grau de atrito entre as partículas de um pó ou granulado depende de vários fatores como a dimensão e a natureza do próprio produto. O ângulo de repouso e o coeficiente de fricção são as avaliações mais diretas e rigorosas do atrito entre as partículas, mas o tempo de escoamento é também uma medida indireta dessas mesmas grandezas e está diretamente relacionado com as características de compressibilidade dos produtos em estudo (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995).

A determinação do volume aparente pode também ser utilizada para previsão das características de compressibilidade dos materiais a comprimir, já que se sabe que esta grandeza, e principalmente a sua variação em função do número de batimentos, estão diretamente relacionadas com a facilidade de compressão dos pós e granuladas. Por isso, se determina a capacidade de compactação, pois os produtos em que este índice é menor que 20 mL originam-se facilmente comprimidos (PRISTA ALVES e MORGADO, 1995).

A partir da variação do volume aparente surge também o denominado índice de compressibilidade (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995).

O índice de compressibilidade é uma medida da capacidade de um pó em ser comprimido. É uma medida da importância relativa das interações interparticulares. Em um pó com livre fluidez, tais interações são geralmente menos significativas e a densidade aparente e a densidade socada possuirão valores próximos. Para materiais com fluidez pobre, existem freqüentemente grandes interações interparticulares e será observada uma grande diferença entre a densidade aparente e a densidade socada. Esta diferença é refletida no índice de compressibilidade (ANSEL, POPOVICH, 2000).

A densidade aparente pode ser calculada através da seguinte fórmula (ANSEL, POPOVICH, 2000):

$$Da = \frac{m}{Va}$$

Onde: m = massa do pó

V_a = volume aparente

A densidade socada pode ser calculada através da seguinte fórmula (ANSEL, POPOVICH, 2000):

$$Ds = \frac{m}{Vs}$$

Onde: m = massa do pó

V_s = volume socado

O índice de compressibilidade pode ser calculado através da seguinte fórmula (ANSEL, POPOVICH, 2000):

$$IC = \frac{(Va - Vs) \times 100}{Va}$$

Onde: V_a = volume aparente

V_s = volume socado

Em regra, os materiais cujo IC seja inferior a 15% apresentam boas características de compressão, ao contrário dos produtos em que o valor de IC é superior a 25% (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995).

4.3.3. Friabilidade

Foram pesados 20 comprimidos e os mesmos foram submetidos ao aparelho de friabilidade com rotação de 25 rpm por 4 minutos. Posteriormente, os comprimidos foram limpos e novamente pesados e a friabilidade foi calculada em porcentagem de perda em

relação a massa inicial de comprimidos. De acordo com a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002), é recomendado que o valor encontrado seja inferior a 1%.

O cálculo de perda é feito empregando-se a seguinte fórmula:

$$\% = \frac{(mi - mf) \times 100}{mi}$$

Onde: mi = massa inicial

mf = massa final após o teste de friabilidade

4.3.4. Espessura

Os comprimidos foram avaliados quanto à sua espessura através de um paquímetro. Este parâmetro está relacionado com a dureza do comprimido e variação de peso.

4.3.5. Dureza

Os comprimidos são submetidos a uma força mecânica em aparelho de dureza e constitui elemento útil na avaliação da qualidade integral dos comprimidos com ou sem revestimento. Este teste visa, especificamente, a demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por golpes durante os processos de revestimento, embalagem, transporte, armazenagem, etc. A dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em Newton (N). Foram utilizados 10 comprimidos e de acordo com a Farmacopéia Brasileira (FARMACOPÉIA Brasileira, 1988) o mínimo aceitável é de 30 N.

4.3.6. Peso individual

Foram pesados 20 comprimidos individualmente de cada formulação. Os resultados obtidos foram comparados com as especificações da Farmacopéia Européia (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997). De acordo com o método descrito, para valores de massa ≥ 250 mg, o limite de variação é de 5% não sendo permitido mais que duas unidades fora deste limite e nenhum comprimido fora do dobro da porcentagem indicada.

4.3.7. Doseamento de cetoprofeno

4.3.7.1. Padronização do método

Preparação das amostras (em duplicata):

Foram triturados finamente 20 comprimidos de cada formulação. Em seguida, foi pesado exatamente 320 mg do pó obtido e transferidos para balões volumétricos de 100 mL. Foram adicionados 60 mL de metanol e os balões foram submetidos ao banho de ultra-som por 15 minutos. O volume foi completado com metanol e em seguida cada balão foi homogeneizado.

As soluções anteriores foram filtradas com filtro 50. Destas, foram pipetados 2,0 mL dos filtrados para balões volumétricos de 20 mL. O volume de cada balão foi completado com metanol e em seguida homogeneizados. Foram pipetados 2,0 mL da solução anterior para balões volumétricos de 50 mL. Os volumes foram completados com metanol e, em seguida, cada balão foi homogeneizado.

Preparação do padrão:

Foram pesados exatamente cerca de 25 mg de cetoprofeno, padrão de referência, para um balão volumétrico de 100mL. O pó foi dissolvido e o volume completado com metanol.

Após homogeneização, foram pipetados 2,0 mL dessa solução para um balão de 100 mL. O volume foi completado com metanol e em seguida o mesmo foi homogeneizado.

A absorbância de cada amostra e do padrão foram lidas em espectrofotômetro no comprimento de onda máximo de 255 nm, utilizando-se cubeta de 1 cm e metanol como referência. O seguinte cálculo foi empregado para obtenção do doseamento de cada lote:

$$\frac{LA \times PP \times T \times 5 \times PM}{LP \times 100 \times PA} = \text{mg de cetoprofeno/comprimido}$$

Onde:

LA = Leitura da absorbância da solução amostra

LP = Leitura da absorbância da solução padrão

T = Teor do padrão de cetoprofeno em %

PP = Peso do padrão de cetoprofeno em mg

PA = Peso da amostra em mg

PM = Peso médio dos comprimidos em mg

4.3.7.1. Estudo da interferência dos excipientes no método de doseamento

Para verificar a interferência das demais matérias-primas no método de doseamento desenvolvido, as formulações foram analisadas simultaneamente com seus respectivos placebos, que consiste na mistura de todas as matérias-primas na mesma proporção da formulação, exceto o fármaco. A massa de placebo que foi pesada foi equivalente à presente em um comprimido (cerca de 300 mg), sendo que as mesmas foram diluídas da mesma maneira que as amostras.

4.3.7.2. Teste de recuperação (exatidão) do método de doseamento

A exatidão do método foi determinada utilizando-se valores de percentual de recuperação obtidos do placebo adicionado de concentrações variadas de cetoprofeno na faixa de 50% a 150% da concentração declarada, em duplicata.

Preparou-se uma solução padrão de cetoprofeno, pesando-se exatamente 2.475,1 mg de amostra de referência em um balão volumétrico de 200,0 mL. O pó foi dissolvido e completado o volume com metanol. Em paralelo pesaram-se os placebos em um balão volumétrico de 100,0 mL, em duplicata, para cada concentração. E seguida, foram pipetados volumetricamente 5,0 mL, 10,0 mL e 15,0 mL da solução padrão de cetoprofeno para os balões volumétricos de 100,0 mL contendo os placebos, diluindo com metanol. A partir deste passo, as amostras foram tratadas de acordo com a metodologia descrita no item 4.3.7 - preparação das amostras.

Tabela 9: Preparação das soluções padrão de cetoprofeno e placebo em metanol

Exatidão do cetoprofeno no método de doseamento proposto		
Amostra (%)	Quantidade adicionada de cetoprofeno (µg)	Quantidade de placebo adicionada (mg)
50	2,523	399,9
50	2,523	402,9
100	5,048	299,5
100	5,048	300,2
150	7,572	202,5
150	7,572	201,5

O seguinte cálculo foi empregado para obtenção da quantidade recuperada de cada amostra:

$$\frac{LA \times PP \times T \times 2}{LP \times 1000} = \mu\text{g de cetoprofeno recuperada}$$

Onde:

LA = leitura da amostra

PP = peso do padrão

T = teor do padrão em %

LP = leitura do padrão

4.3.7.3. Determinação da linearidade do método de doseamento

A linearidade do método foi verificada na faixa de 50 a 150 % do teor declarado. Pesaram-se exatamente 25,29 mg de cetoprofeno amostra de referência para um balão volumétrico de 250 mL, dissolveram-se e o volume foi completado com metanol. Em seguida, realizaram-se as seguintes diluições conforme tabela abaixo com auxílio de uma bureta, para um balão volumétrico de 200 mL, completando-se o volume com metanol.

Procedeu-se então conforme método proposto para doseamento, realizando-se as leituras espectrofotométricas das soluções, em cubeta de 1 cm, utilizando-se metanol como branco, a 255 nm.

Tabela 10: Preparação das soluções padrão de cetoprofeno

Amostra	Alíquota (mL)	Concentração (%)	Concentração (µg/mL)
1	5	50	2,511
2	7,5	75	3,767
3	8,75	87,5	4,395
4	10	100	5,022
5	11,25	112,5	5,650
6	12,5	125	6,278
7	15	150	7,534

Foram calculados a equação da reta e o coeficiente de correlação linear, empregando-se o método dos mínimos quadrados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1.Dissolução

5.1.1. Linearidade

Os resultados da curva de calibração do cetoprofeno em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, comprimento de onda 260 nm estão apresentados na Figura 8.

Figura 7. Curva de calibração do cetoprofeno em tampão fosfato isotônico pH 6,8, comprimento de onda 260 nm.

Os resultados confirmam a linearidade do método em questão, pois o valor de R^2 está muito próximo de 1, indicando relação diretamente proporcional entre concentração e absorbância, portanto, obediência à Lei de Lambert-Beer.

5.1.2. Exatidão

Os resultados do percentual de recuperação de cetoprofeno em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, comprimento de onda 260 nm estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Percentual de recuperação de cetoprofeno

Amostras	Absorbância	Quantidade adicionada (mg)	Quantidade recuperada (mg)	Recuperação (%)	Média (%) e CV
1	0,36874	100,8	99,2	98,4	98,8 (0,5)
2	0,37143	100,8	99,9	99,1	
3	0,73720	200,8	198,3	98,8	
4	0,73671	200,8	198,1	98,6	98,7 (0,1)
5	1,1023	300,2	296,4	98,7	98,7 (0,1)
6	1,1002	300,2	295,9	98,6	
Média e desvios					
Média (%)				98,7	
Desvio Padrão				0,2	
CV (%)				0,3	

Onde:

Leitura do padrão = 0,33833

Peso do padrão = 25,3 mg

Teor de cetoprofeno padrão = 99,9%

De acordo com os resultados apresentados, o método de quantificação do cetoprofeno por espectrofotometria UV a 260 nm, usando tampão fosfato isotônico pH 6,8 como solvente, para o ensaio de dissolução, exibiu recuperação de 98,7%, indicando que esse método apresenta boa exatidão.

5.1.3 Estudo da interferência dos excipientes das formulações desenvolvidas no método de dissolução

Os espectros da interferência dos excipientes das formulações desenvolvidas estão apresentados nas Figuras 8, 9, 10, 11 e 12.

Figura 8: Espectro de absorção UV/Visível da solução tampão fosfato isotônico pH 6,8.

Figura 9: Espectro de absorção UV/Visível das soluções dos placebos das formulações 1 e 5 em tampão fosfato isotônico pH 6,8.

Figura 10: Espectro de absorção UV/Visível das soluções dos placebos das formulações 3 e 7 em tampão fosfato isotônico pH 6,8.

Figura 11: Espectro de absorção UV/Visível das soluções dos placebos das formulações 2 e 6 em tampão fosfato isotônico pH 6,8.

Figura 12: Espectro de absorção UV/Visível das soluções dos placebos das formulações 4 e 8 em tampão fosfato isotônico pH 6,8.

Conforme pode ser visto nos perfis dos espectros obtidos, a absorbância no comprimento de onda de 260 nm é desprezível, não havendo, portanto interferência dos excipientes empregados nas formulações no método proposto para quantificação do cetoprofeno no teste de dissolução.

5.1.4. Perfil de dissolução das formulações

Formulações de liberação controlada contendo cetoprofeno devem garantir nível terapêutico plasmático por no mínimo 24 horas, melhorando a aderência dos pacientes devido à possibilidade de administração oral única diária. O efeito analgésico do cetoprofeno é atingido com concentrações plasmáticas acima de $0,7 - 1 \mu\text{g/mL}$ (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002; VERGOTE, VERVAET, DRIESSCHE, *et al.*, 2002).

As formulações foram desenvolvidas de forma a produzir nível plasmático de cetoprofeno cerca de 60 minutos após a administração e para manter o patamar plasmático por no mínimo 12-14 horas, antes do desaparecimento gradual. Esta condição irá garantir níveis plasmáticos de cetoprofeno associado com atividade analgésica maior que $0,7 \mu\text{g/mL}$, mesmo após 24 horas (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002).

Desta forma, haverá uma fração disponibilizada 60 minutos após a administração, para aliviar os sintomas da doença, e então a continuação do efeito do fármaco deve ser prolongado por algumas horas para otimizar o tratamento (MAGGI, MACHISTE e TORRE, *et al.*, 1999).

De acordo com estudo comparativo *in vitro* e *in vivo*, realizado por RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.* (2002) empregando-se formulação de liberação lenta, o perfil de liberação de cetoprofeno *in vitro* necessário para que a concentração terapêutica plasmática de $4 \mu\text{g/mL}$ seja atingida, e mantida por no mínimo 12 horas, garantindo o efeito analgésico é : 1º hora: 15%, 6º hora: 50%, 8º hora: 70%, 12º hora: 90% (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002). Portanto, este perfil é o esperado nas formulações desenvolvidas.

A metodologia empregada para quantificação de cetoprofeno dissolvido foi baseada em estudo comparativo *in vivo-in vitro*, realizado por Corrigan, Devlin e Butler. As condições que os pesquisadores concluíram que apresentaram a melhor correlação *in vivo-in*

vitro, foram empregadas neste trabalho para quantificação de cetoprofeno dissolvido (CORRIGAN, DEVLIN e BUTLER, 2003).

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 1 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 13.

Figura 13. Perfil de dissolução da formulação 1 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 5 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 14.

Figura 14. Perfil de dissolução da formulação 5 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 3 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 15.

Figura 15. Perfil de dissolução da formulação 3 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 7 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 16.

Figura 16. Perfil de dissolução da formulação 7 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 2 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 17.

Figura 17. Perfil de dissolução da formulação 2 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 6 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 18.

Figura 18. Perfil de dissolução da formulação 6 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 4 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 19.

Figura 19. Perfil de dissolução da formulação 4 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 8 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 20.

Figura 20. Perfil de dissolução da formulação 8 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Foi observado que a formulação 1 (Figura 13) não apresentou o perfil de dissolução esperado, sendo obtidos resultados elevados de quantidade dissolvida nos tempos de 6, 8 e 12 horas. O CV foi de cerca de 10%.

A formulação 5 (Figura 14) apresentou perfil de dissolução muito próximo ao esperado, exceto para a 1ª hora. As formulações 1 (Figura 13) e 5 (Figura 14) são idênticas, havendo variação somente na dureza empregada nos comprimidos. Na formulação 5 (Figura 14) a dureza foi de cerca de 150 N e na formulação 1 (Figura 13) foi de cerca de 90 N. Portanto, a formulação 5 (Figura 14), cuja dureza foi maior, apresentou um pequeno declínio na quantidade dissolvida em relação a formulação 1. O CV foi de cerca de 10%.

A formulação 3 (Figura 15) apresentou o perfil de dissolução esperado. As formulações 1 (Figura 13) e 3 (Figura 15) foram comprimidas com a mesma dureza (cerca de 90 N) e a proporção de polímero foi alterada de 18% (formulação 1) para 20% (formulação 3). O aumento na concentração do polímero contribuiu para a diminuição da quantidade dissolvida de cetoprofeno. O CV foi de cerca de 8%, apresentando a menor variabilidade dentre os testes produzidos.

A formulação 7 (Figura 16) apresentou o perfil de dissolução muito próximo ao esperado. As formulações 3 (Figura 15) e 7 (Figura 16) possuem a mesma fórmula variando-se somente a dureza empregada, sendo 90 N para a formulação 3 (Figura 15) e 150 N para a formulação 7 (Figura 16). No entanto, o declínio na quantidade dissolvida da formulação 7 (Figura 16) foi insignificante, porém o CV obtido foi maior em relação a formulação 3 (Figura 15).

A formulação 2 (Figura 17) não apresentou o perfil de dissolução esperado, sendo obtidos resultados de quantidade dissolvida nos tempos 1, 6, 8 e 12 horas muito elevados. A proporção de polímero empregada foi de 18% também empregada nas formulações por granulação úmida, cuja liberação foi muito menor, indicando que o processo de fabricação possui alto impacto na dissolução do cetoprofeno.

A formulação 6 (Figura 18) não apresentou o perfil de dissolução esperado, sendo obtidos resultados elevados. A formulação 2 (Figura 17) e 6 (Figura 18) são idênticas variando-se somente a dureza, sendo 90 N para a formulação 2 (Figura 17) e 150 N para a formulação 6 (Figura 18). Não houve nenhum declínio na quantidade dissolvida na formulação 6 (Figura 18) em relação à formulação 2 (Figura 17), indicando que a dureza possui baixo impacto na quantidade dissolvida de cetoprofeno.

A formulação 4 (Figura 19) não apresentou o perfil de dissolução esperado, sendo obtidos resultados de quantidade dissolvida muito elevados. A proporção de polímero empregado foi de 20% apresentando um declínio na quantidade dissolvida em relação às formulações 2 (Figura 17) e 6 (Figura 18), cuja proporção foi de 18%.

A formulação 8 (Figura 20) não apresentou perfil de dissolução esperado, sendo obtidos resultados elevados de quantidade dissolvida. A formulação 4 (Figura 19) e 8 (Figura 20) são idênticas variando-se somente a dureza, sendo 90 N para a formulação 4 (Figura 19) e 150 N para a formulação 8 (Figura 20). Não houve nenhum declínio significativo na quantidade dissolvida na formulação 8 (Figura 20) em relação à formulação 4 (Figura 19), indicando que a dureza possui baixo impacto na dissolução de cetoprofeno.

5.1.5. Resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de cetoprofeno, em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução.

Tabela 12: Resultados de porcentagem dissolvida de cetoprofeno no ensaio de dissolução

Tempo (hs)	Cetoprofeno dissolvido (%)							
	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Formulação 4	Formulação 5	Formulação 6	Formulação 7	Formulação 8
1	14,1 (10,7)	39,7 (20,4)	12,8 (7,8)	27,2 (19,2)	7,5 (17,5)	35,4 (17,6)	10,0 (7,3)	29,4 (8,7)
6	67,0 (10,5)	98,8 (7,0)	55,7 (7,7)	76,3 (14,2)	52,5 (10,6)	92,7 (13,1)	49,1 (10,3)	78,7 (5,9)
8	84,3 (11,9)	103,1 (1,3)	69,5 (7,5)	93,0 (11,1)	66,5 (10,5)	101,8 (1,2)	61,2 (10,0)	98,2 (3,7)
12	103,9 (5,3)	104,0 (1,3)	91,7 (7,6)	101,6 (1,3)	89,7 (10,0)	102,5 (1,6)	82,6 (11,5)	104,2 (0,9)

Valores médios de 6 determinações e entre parênteses valores dos coeficientes de variação.

5.1.6. Análise estatística dos resultados de dissolução dos testes fabricados

Para análise dos resultados de cada teste foi empregado o programa estatístico MINITAB (MINITAB STATISTICAL SOFTWARE, 2000). O delineamento experimental é representado pela seguinte equação:

$$Y = 22,0125 + 10,9125 (A) - 2,16250 (B) - 1,43750 (C) - 2,46250 (D) + 0,9125 (E) + 1,2875 (F) + 0,3375 (G)$$

Onde:

Y = quantidade dissolvida

A = processo

B = matéria-prima

C = Dureza

D = Interação processo e matéria-prima

E = Interação processo e dureza

F = Interação matéria-prima e dureza

G = Interação processo, matéria-prima e dureza.

Por meio dessa equação, pode-se afirmar que o processo impacta significativamente na quantidade dissolvida de cetoprofeno. Cada fator foi analisado separadamente e podemos afirmar que o processo é o fator que causa maior impacto no resultado de dissolução, seguido da proporção de Methocel. Quanto maior a inclinação da curva, maior é o impacto do fator sobre a resposta esperada (liberação de cetoprofeno). O processo de granulação úmida diminui a liberação de cetoprofeno quando comparado com o processo de mistura seca. A dureza possui um impacto mínimo neste resultado. Estes resultados podem ser ilustrados nos gráficos a seguir:

Figura 21: Análise dos fatores individualmente.

Legenda: Mat. prima = Matéria -prima

A proporção de polímero possui impacto na liberação, porém com uma inclinação menor quando comparado ao processo, indicando que as proporções escolhidas são muito próximas possuindo baixo impacto na liberação. O gráfico ilustra que quanto maior a proporção de polímero menor será a liberação de cetoprofeno.

A menor inclinação observada se refere a dureza, indicando um baixo impacto deste fator na liberação de cetoprofeno. Porém, o gráfico ilustra que quanto maior a dureza menor será a liberação, no entanto, este declínio não é significativo. Esse fato é concordante com o descrito na literatura, cujos relatos apontam para pouca ou nenhuma influência da dureza na liberação de fármacos em comprimidos de liberação controlada preparados com HPMC (COLORCON, 2000).

Figura 22: Análise da interação entre os fatores.

Legenda: Mat. Prima = Matéria-prima
 Mist. Seca – Mistura seca
 Gran. úmda = granulação úmda

Foi analisada também a interação entre os fatores e de acordo com o gráfico acima não existe nenhuma interação positiva e nem negativa na combinação dos fatores

Figura 23: Gráfico de pareto.

Legenda: M. Prima = Matéria-prima

Para facilitar a avaliação do desempenho entre as diferentes formulações, foram sugeridas especificações baseadas nas quantidades dissolvidas esperadas para as % de fármaco liberadas em cada tempo (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002). Portanto, para a primeira hora, em que deve ser liberado 15%, foi sugerida a especificação entre 5 a 25 %. Analogamente, para as demais horas:

6 horas: 50 % - Especificação sugerida: de 40 a 60%

8 horas: 70 % - Especificação sugerida de 60 a 80 %

12 horas: 90% – Especificação sugerida mínimo 80%

Os resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 1ª hora de cada formulação estão apresentados na figura 24.

Figura 24: Resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 1ª hora de cada formulação.

Os resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 6ª hora de cada formulação estão apresentados na figura 25.

Figura 25: Resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 6ª hora de cada formulação.

Os resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 8ª hora de cada formulação estão apresentados na figura 26.

Figura 26: Resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 8ª hora de cada formulação.

Os resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 12^o hora de cada formulação estão apresentados na figura 27.

Figura 27: Resultados médios das quantidades dissolvidas de cetoprofeno na 12^o hora de cada formulação.

De acordo com os gráficos apresentados foram obtidas 2 formulações que atenderam ao perfil de dissolução esperado (Formulação 3 e Formulação 5). De acordo com os resultados da avaliação estatística, o fator que exerceu maior influência nos resultados foi o processo de fabricação. Isto se deve ao fato de que as quantidades de Methocel usadas nesses lotes foram muito próximas (20 % na Formulação 3 e 18 % na Formulação 5).

Apesar da formulação 5 apresentar os resultados de dissolução dentro da especificação para cada tempo amostrado, alguns resultados individuais não atenderam a especificação, apresentando uma variabilidade grande entre os comprimidos, refletida pelos elevados CV's (entre 10 e 17,5%). Embora haja pouca diferença nas quantidades de Methocel entre os dois lotes, é possível que os altos CV's obtidos na formulação 5 se devam a menor proporção do polímero e ao aumento de lactose (excipiente solúvel) nesse lote levando à erosão mais pronunciada.

Assim, a formulação 3 foi selecionada para o ensaio de doseamento e para comparação da quantidade dissolvida com o produto referência.

5.1.7. Avaliação da degradação do cetoprofeno

Os resultados de leitura de absorbância da amostras após 24 horas de exposição à luz estão expostos na tabela 13.

Tabela 13: Absorbância da amostra, em 260 nm, após 4, 8, 12 e 24 horas de exposição à luz.

Tempo de exposição	Leitura (absorbância)
0 hora	0,389
4 horas	0,390
8 horas	0,389
12 horas	0,388
24 horas	0,398

Média e Desvios	
Média	0,391
Desvio padrão	0,004
CV (%)	1,05

Os espectros de absorbância de cetoprofeno nos tempos amostrados estão apresentados nas Figuras 28, 29, 30, 31, 32 e 33.

Figura 28: Gráfico de absorbância da amostra de cetoprofeno na hora inicial.

Figura 29: Gráfico de absorvância da amostra de cetoprofeno após 4 horas de exposição à luz.

Figura 30: Gráfico de absorvância da amostra de cetoprofeno após 8 horas de exposição à luz.

Figura 31: Gráfico de absorbância da amostra de cetoprofeno após 12 horas de exposição à luz.

Figura 32: Gráfico de absorvância da amostra de cetoprofeno após 24 horas de exposição à luz.

Figura 33: Gráfico das absorvâncias da amostra de cetoprofeno inicial e após 4, 8, 12 e 24 horas de exposição à luz.

De acordo com os resultados apresentados, o método de quantificação do cetoprofeno por espectrofotometria UV a 260nm, usando tampão fosfato isotônico pH 6,8 como solvente, para o ensaio de dissolução, mostrou que não há decaimento significativo da absorvância após 24 horas de exposição à luz. Portanto, o cetoprofeno não apresenta degradação pela luz nas condições aplicadas no teste.

5.2. Densidade aparente, densidade socada e IC (Índice de Compressibilidade)

Tabela 13: Resultados dos ensaios de densidade aparente (Da), densidade socada (Ds) e Índice de compressibilidade (IC) das formulações produzidos

Formulações	Da (g/mL)	Ds (g/mL)	IC (%)
1 e 5	0,621	0,725	14,3
3 e 7	0,591	0,665	11,1
2 e 6	0,354	0,537	34,1
4 e 8	0,704	0,501	28,8

Tabela 14: Resultados dos ensaios de densidade aparente (Da), densidade socada (Ds) e Índice de compressibilidade (IC) do cetoprofeno

Cetoprofeno	Da (g/mL)	Ds (g/mL)	IC (%)
	0,2857	0,4545	37,1

Os testes fabricados por Granulação Úmida apresentaram um $IC < 15\%$, indicando boas características de compressão, a qual foi comprovada durante o processo de compressão, com um CV menor que o obtido no processo de mistura seca.

Os testes fabricados por mistura seca apresentaram um $IC > 25\%$, mesmo com a adição de sílica, indicando que não possuem boas características de compressão. Houve uma certa dificuldade durante o processo de compressão.

Para o processo de granulação úmida houve necessidade de adição de maior proporção de estearato de magnésio para reduzir a aderência ao punção. No processo de mistura seca, foi utilizada uma proporção menor de estearato de magnésio e não foi observada a aderência ao punção.

A máquina de compressão não apresenta um controle da força de compressão, porém tal fato não impacta no resultado de dissolução, pois foi observado que este parâmetro possui influência mínima no resultado de dissolução. Como foi mencionado anteriormente, em formulações com HPMC, não há influência da dureza e/ou força de compressão na liberação do fármaco.

5.3. Peso individual, dureza, friabilidade e espessura.

5.3.1. Friabilidade

Tabela 15: Resultados do ensaio de friabilidade dos comprimidos de cetoprofeno

Formulações	Resultado (%)
1	0,28
5	0,27
3	0,15
7	0,18
2	0,28
6	0,27
4	0,22
8	0,41

Todas as formulações apresentaram resultados dentro da especificação da Farmacopéia Americana 25 ed, menores que 1% (UNITED States Pharmacopeia, 2002).

5.3.2. Dureza (N)

Tabela 16: Resultados do ensaio de dureza dos comprimidos de cetoprofeno

	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação
1	2	3	4	5	6	7	8	
	101	106	117	82	135	114	154	155
	98	89	121	70	162	116	157	148
	120	76	113	80	168	122	168	152
	102	99	125	93	147	121	149	127
	120	92	105	93	157	124	143	137
	142	75	125	93	110	119	160	123
	119	72	144	98	148	113	164	151
	139	91	128	101	153	128	158	134
	116	108	114	124	167	88	157	138
	106	94	101	73	138	98	155	132
Média	116	90	119	91	149	114	157	140
Desvio	15,2	12,6	12,3	15,7	17,6	12,3	7,1	11,2
Padrão								
C.V	13,1	14,0	10,3	17,3	11,8	10,8	4,5	8,0

Todas as formulações apresentaram comprimidos com valores de dureza acima de 30 N.

5.3.3. Espessura (mm)

Tabela 17: Resultados de espessura dos comprimidos de cetoprofeno

Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação	Formulação
1	2	3	4	5	6	7	8	
5,09	5,20	5,00	5,10	5,02	5,07	5,01	5,05	
5,14	5,19	5,08	5,09	5,01	5,00	5,04	5,08	
5,09	5,23	4,99	4,77	5,01	5,05	5,01	5,06	
5,06	5,20	5,06	5,11	5,00	5,10	5,03	5,09	
5,09	5,11	5,06	4,93	5,01	5,05	5,06	5,06	
5,06	5,25	5,05	5,09	4,94	5,11	5,03	5,11	
5,10	5,14	5,08	5,20	5,01	5,12	5,10	5,03	
5,11	5,18	5,09	5,24	4,98	5,07	5,01	5,07	
5,14	5,15	5,01	5,14	4,92	5,02	5,06	5,08	
5,09	5,17	5,02	4,95	4,98	5,08	5,08	5,04	
Média	5,18	5,04	5,06	4,99	5,07	5,04	5,07	
Desvio	0,03	0,04	0,14	0,03	0,04	0,03	0,02	
Padrão								
C.V	0,59	0,77	2,77	0,60	0,79	0,60	0,39	

5.3.4. Peso individual (mg)

Tabela 18: Resultados de peso individual dos comprimidos de cetoprofeno (mg)

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Formulação 4	Formulação 5	Formulação 6	Formulação 7	Formulação 8
	510	506	505	482	507	495	504	507
	507	489	506	498	503	491	503	502
	506	509	502	488	508	504	507	506
	506	508	505	489	507	503	508	508
	506	488	501	495	503	492	508	507
	505	506	506	509	505	499	510	506
	505	495	504	502	501	499	503	501
	503	511	503	513	508	500	504	502
	500	508	497	492	503	498	497	506
	502	490	514	501	504	491	504	503
	501	490	503	481	505	501	501	506
	504	487	507	511	505	496	506	506
	511	501	508	503	502	494	508	507
	507	500	498	489	499	500	509	504
	498	509	507	508	498	495	512	506
	505	509	510	487	502	495	510	504
	505	507	503	516	505	493	508	504
	506	492	505	480	508	495	502	504
	501	487	506	477	507	498	501	506
	506	503	501	471	511	493	514	502
Média	505	500	505	495	505	497	506	505
Desvio	3,18	8,93	3,90	13,03	3,27	3,84	4,20	2,03
Padrão								
C.V	0,63	1,79	0,77	2,63	0,65	0,77	0,83	0,40

Todas as formulações atendem à especificação da Farmacopéia Européia (EUROPEAN Pharmacopoeia, 1997).

5.4. Doseamento do cetoprofeno

5.4.1. Doseamento

Como a formulação 3 apresentou a melhor performance nos resultados de dissolução (menor CV), somente esta formulação foi avaliada quanto à quantidade de cetoprofeno presente nos comprimidos, em duplicata.

Os resultados de doseamento de cetoprofeno em metanol, comprimento de onda 255 nm estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19: Resultados de doseamento de cetoprofeno na formulação 3

Massa da amostra (mg)	Absorbância	Quantidade de cetoprofeno
		(mg/comprimido)
320,08	0,33116	197,0 (98,5 %) *
320,10	0,33221	197,6 (98,8 %) *
Média e desvios		
Média (mg/comprimido)		197,3 (98,7 %) *
Desvio padrão		0,4
CV (%)		0,2

* em relação ao valor nominal.

Onde:

Massa do padrão: 25,4 mg

Teor do padrão: 99,9%

Leitura de absorvância do padrão: 0,33588

Peso médio dos comprimidos: 504 mg

5.4.2. Exatidão

Os resultados do percentual de recuperação de cetoprofeno em metanol, comprimento de onda 255 nm estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20: Resultados do percentual de recuperação de cetoprofeno em metanol

Amostras	Absorbância	Quantidade adicionada (mg)	Quantidade recuperada (mg)	Recuperação (%)	Média (%) e CV
1A	0,16623	2,523	2,449	97,0	99,0 (2,74)
1B	0,17282	2,523	2,546	100,9	
2A	0,34097	5,048	5,023	99,5	
2B	0,33763	5,048	4,974	98,5	99,0 (0,69)
3A	0,51253	7,572	7,550	99,7	99,7 (0,03)
3B	0,51270	7,572	7,553	99,8	
Média e desvios					
Média (%)				99,2	
Desvio padrão				1,3	
CV (%)				1,3	

Onde:

Leitura de absorvância do padrão = 0,33920

Massa do padrão = 25,01 mg

Teor de cetoprofeno padrão = 99,9%

De acordo com os resultados apresentados, o método de quantificação do cetoprofeno por espectrofotometria UV a 255 nm, usando metanol como solvente, para o ensaio de doseamento, exibiu recuperação de 99,2 %, indicando que esse método apresenta boa exatidão.

5.4.3 Estudo da interferência dos excipientes das formulações desenvolvidas no método de doseamento

Os resultados da interferência dos excipientes das formulações desenvolvidas estão apresentados nas Figuras 34 e 35.

Figura 34: Espectro de absorção UV/Visível de metanol.

Figura 35: Espectro de absorção UV/Visível da solução de placebo da formulação 3 em metanol.

Conforme pode ser visto no perfil do espectro obtido, a absorbância no comprimento de onda de 255 nm é desprezível, não havendo, portanto interferência dos excipientes empregados na formulação 3 no método proposto para quantificação do cetoprofeno.

5.4.3. Linearidade

Os resultados da curva de calibração do cetoprofeno em metanol, comprimento de onda 255 nm estão apresentados na Figura 36.

Figura 36. Curva de calibração do cetoprofeno em metanol, comprimento de onda 255 nm.

Os resultados confirmam a linearidade do método em questão, pois o valor de R^2 está muito próximo de 1, indicando relação diretamente proporcional entre concentração e absorbância, portanto, obediência à Lei de Lambert-Beer.

5.5. Perfil de dissolução do produto referência

Os resultados do perfil de dissolução do produto referência em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 37.

Figura 37. Perfil de dissolução do produto referência em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

O produto referência apresentou uma liberação de cetoprofeno de 39% em 12 horas com o método de dissolução proposto neste trabalho.

Perfil de dissolução das formulações desenvolvidas e da referência em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 38.

Figura 38. Perfil de dissolução das formulações e da referência em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

Foi realizado um novo experimento com o produto referência para avaliação da quantidade dissolvida em 24 horas.

Os resultados do perfil de dissolução do produto referência em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 39.

Figura 39. Perfil de dissolução do produto referência em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

O produto referência apresentou uma liberação de cetoprofeno de 72,3% em 24 horas com o método de dissolução proposto neste trabalho.

Para comparação, a formulação 3 foi também avaliada quanto a quantidade dissolvida em 24 horas.

Os resultados do perfil de dissolução da formulação 3 em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 40.

Figura 40. Perfil de dissolução da formulação 3 em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

A formulação 3 apresentou uma liberação de cetoprofeno de 103,2 % em 24 horas com o método de dissolução proposto neste trabalho.

5.6. Resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de cetoprofeno em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução até 24 horas

Tabela 21: Resultados de porcentagem dissolvida de cetoprofeno da formulação 3 e do produto referência

Tempo (horas)	Cetoprofeno dissolvido (%)	
	Formulação 3	Produto referência
1	13,5 (9,0)	7,7 (9,9)
6	55,1 (11,2)	24,6 (6,6)
8	68,6 (10,6)	30,2 (6,0)
12	89,9 (9,2)	40,7 (7,1)
24	103,2 (1,5)	72,3 (9,1)

Valores médios de 6 determinações e entre parênteses os valores dos coeficientes de variação.

O produto de referência apresentou uma quantidade liberada de cetoprofeno de 40,7 % em 12 horas, menor que o obtido com a formulação 3. De acordo com a correlação *in vivo-in vitro* realizado por RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.* (2002), que preconiza liberação mínima de 90% em 12 horas, a formulação 3 atende os valores fixados por estes autores, em todos os tempos amostrados, o que não ocorre com o produto referência. Isto implica que níveis terapêuticos plasmáticos adequados de cetoprofeno são mantidos no período de 24 horas, após a administração da formulação 3, garantindo a eficácia da administração única diária de 200 mg de cetoprofeno.

Perfil de dissolução da formulação 3 e da referência em solução tampão fosfato isotônico pH 6,8, com quantificação UV no comprimento de onda 260 nm, estão apresentados na Figura 41.

Figura 41. Perfil de dissolução da formulação 3 e da referência em tampão fosfato isotônico pH 6,8, a 37°C, 50 rpm, com quantificação UV a 260 nm.

6. CONCLUSÃO

A formulação 3, contendo 20% de Methocel, apresentou liberação de cetoprofeno de acordo com as quantidades preconizadas na literatura em estudo *in vivo- in vitro* (RODA, SABATINI e MIRASOLI, *et al.*, 2002). Além disso, a formulação apresentou boa compressibilidade e características físico-químicas dentro das especificações.

A metodologia *in vitro*, empregada para quantificação do cetoprofeno, foi padronizada e validada.

A comparação dos perfis *in vitro* da formulação desenvolvida e da forma farmacêutica do mercado, empregando-se o método proposto neste trabalho, indica uma diferença no perfil de dissolução. A forma farmacêutica disponível no mercado apresenta quantidade dissolvida muito menor em relação a formulação desenvolvida em todos os tempos amostrados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

De acordo com a NBR 6023/2000 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACT SERVICE SOURCE INDEX (CASSI) 1990.

1. ALKATHEERI, N.A.; WASFI, I.A.; LAMBERT, M. Pharmacokinetics and metabolism of ketoprofen after intravenous and intramuscular administration in camels. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.22, p.127-135, 1999.
2. ANDRX PHARMACEUTICALS. **Ketoprofen extended-release capsules**. Lauderdale: Andrx Pharmaceuticals, 2003. p.7045-7046.
3. ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. p.236-246.
4. BANAKAR, U.V. **Pharmaceutical dissolution testing**. New York: Marcel Dekker, 1992, p.57. (Drug and the pharmaceutical sciences, v.49).
5. BARKIN, J. The relation between *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am. J. Med.**, Philadelphia, v.105, p.22S-27S, 1998.
6. BASF. **Kollidon: polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry**. 6.ed. Ludwigshafen, 2001. p.233-249.
7. BORSARELLI, C.D.; BRASLAVSKY, S.E.; SORTINO, S.; MARCONI, G.; MONTI, S. Photodecarboxylation of ketoprofen in aqueous solution: a time-resolved laser-induced optoacoustic study. **Photochem. Photobiol.**, Lawrence, v.72, n.2, p.163-171, 2000.
8. BRACCONI, P.; ANDRES, C.; NDIAYE, A. Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.262, p.109-124, 2003.
9. ChemFinder.com. Search: Ketoprofen. Disponível em: <http://chemfinder.cambridgesoft.com/result.asp>. Acesso em: 05 maio 03.

10. CHIEN, Y.H. **Novel drug delivery systems**. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1992. p.139-196. (Drugs and Pharmaceutical Sciences, v.50).
11. COLORCON. **Using METHOCEL® cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems**. DOW, 2000. p.8-12.
12. CORRIGAN, O.I.; DEVLIN, Y.; BUTLER, J. Influence of dissolution medium buffer composition on ketoprofen release from ER products in vitro- in vivo correlation. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.254, p.147-154, 2003.
13. DAVIES, N.M. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Edmonton, v.2, n.1, p.5-14, 1999.
14. DAVIES, N.M.; SALEH, J.Y. Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Edmonton, v.3, n.1, p.137-155, 2000.
15. DEF 2003/2004: dicionário de especialidades farmacêuticas. 32.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2003. p.100.
16. DISSOLUTION SOLUTION NETWORK. The Resource for pharmaceutical Scientists. **Theory:** An introduction to dissolution theory. Disponível em: <http://www.dissolutionsolutions.net/information/theory.html>. Acesso em: 05 dez. 2003.
17. Doctor's Guide. Ketoprofen May Cause Serious Stomach Problems. 1998. Disponível em: <http://www.pslgroup.com/dg/8F5E6.htm>. Acesso em: 12 jan. 2004.

- 18.DURIG, T.; VENKATESH, G..M.; FASSIHI, R. An investigation into the erosion behavior of a high drug-load (85%). Particulate system designed for an extended-release matrix tablet. Analysis of erosion kinetics in conjunction with variations in lubrication, porosity and compaction rate. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.51, p.1085-1092, 1999.
- 19.EL-KAMEL, A.H.; SOKAR, M.S.; AL GAMAL, S.S.; NAGGAR, V.F. Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.220, p.13-21, 2001.
- 20.ELKOSHI, Z. Dissolution specifications based on release rates. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.88, n.4, p.434-437, 1999.
- 21.EUROPEAN Pharmacopoeia. 3.ed. Strasbourg: Council of Europe, 1997. p.133-135.
- 22.FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p. V.1.1.-2 – V.1.1.-3 e V.1.3.1-V.1.3.2.
- 23.FENNERTY, M.B. NSAID-Related gastrointestinal injury – Evidence-based approach to a preventable complication. **Postgrad. Med.**, New York, v.110, n.3, p.87-96, 2001.
- 24.FERRIS, F.D.; VON GUTEN, C.F.; EMANUEL, L. Ensuring competency in end-of-life care: controlling symptoms. **BMC Palliative Care**, London, v.1, n.5, p.1-14, 2002.
- 25.FRESTON, J.W. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. **Am. J. Med.**, Philadelphia, v.107, p.8S-88S, 1999.
- 26.FURLANETTO, S.; MAESTRELLI, F.; ORLANDINI, S.; PINZAUTI, S.; MURA, P. Optimization of dissolution test precision for a ketoprofen oral extended-release product. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Amsterdam, v.32, p.159-165, 2003.

- 27.HAMDANI, J.; MOES, J.; AMIGHI, K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.245, p.167-177, 2002.
- 28.HAMDANI, J.; MOES, A.J.; AMIGHI, K. Physical and thermal characterization of Precitol ® and Compritol ® as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.260, p.47-57, 2003.
- 29.HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients. 2.ed. London: The Pharmaceutical Press, 1994. p.229-231
30. HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G., eds. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p.485-550.
- 31.HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solids drugs dispersed in solid matrices. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.52, n.12, p.1145-1149, 1963.
- 32.HONG KONG MEDICAL WEB: MEDICAL + WEB: Your Medical Portal. Biochemical Mechanism of Nsaid Gastropathy-What is COX? Disponível em: <http://medicine.org.hk/fmshk/bulletin/961002.htm>. Acesso em: 05 dez. 2003.
- 33.HUANG, S.H.K. Rheumatology: 7. basis of therapy. **Can. Med. Assoc. J.**, Ottawa, v.163, n.4, p.417-423, 2000.
- 34.ISHIKAWA, T.; WATANABLE, Y.; TAKAYAMA, K.; ENDO, H.; MATSUMOTO, M. Effect of HPMC on the release profiles and bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablets prepared using Macrogol and HPMC. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.202, p.173-178, 2000.

35. JEONG, B.; BAE, Y.H.; KIM, S.W. Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers. **J. Controlled Release**, Amsterdam, v.63, p.155-163, 2000.
36. JORDAN, S.; WHITE, J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: the clinical issues. **Nurs. Stand.**, London, v.15, n.23, p.45-52, 2000.
37. JUAREZ, H.; RICO, G.; VILLAFUERTE, L. Influence of admixed carboxymethylcellulose on release of 4-aminopyridine from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.216, p.115-125, 2001.
38. KAMADA, M.; HIRAYAMA, F.; UDO, K.; YANO, H.; ARIMA, H.; UEKAMA, K. Cyclodextrin conjugate-based controlled release system: repeated- and prolonged-releases of ketoprofen alter oral administration in rats. **J. Controlled Release**, Amsterdam, v.82, p.407-416, 2002.
39. KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.140, n.2, p.131-143, 1996.
40. KIIL, S.; JOANSEN, K. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. **J. Controlled Release**, Amsterdam, v.90, p.1-21, 2003.
41. KLAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.140, p.131-143, 1996.

- 42.KOKKI, H.; TUOMILEHTO, H.; KARVINEN, M. Pharmacokinetics of ketoprofen following oral and intramuscular administration in young children. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.57, p.643-647, 2001.
- 43.KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1995. p. 21.4.
- 44.KOROLKOVAS, A.; BURCKHALIER, J.H. **Química farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p.181-217.
- 45.KOSMIDIS, K.; RINAKI, E.; ARGYRAKIS, P.; MACHERAS, P. Analysis of case II drug transport with radial and axial release from cylinders. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.254, p.183-188, 2003.
- 46.LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **The theory and practice of industrial pharmacy**. 3.ed. Philadelphia: Lea & Fabiger, 1986. 902p.
- 47.LEE, B.; RYU, S.; CUI, J. Controlled release of dual drug-loaded hydroxypropylmethylcellulose matrix tablet using drug-containing polymeric coatings. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.188, p.71-80, 1999.
- 48.LEITE, F. **Validação em análise química**. 3.ed. São Paulo: Átomo, 1998. p.53-55.
- 49.LIFESPAN. Ketoprofen. Alternative medicine. 2002. Disponível em: <http://www.lifespan.org/Laurus/import.pycgi?url=%2FLibrary%2FHealthGuide%2FCAM%2Ftopic.asp%3Fhwid%3Dhn-1409005>. Acesso em: 12 jan. 2004.
- 50.LIVERSIDGE, G.G. Ketoprofen. *Anal. Profiles Drug Subst.*, New York, v.10, p.443-471, 1981.

- 51.LONGER, M.A.; ROBINSON, R.J. Sustained-release drug delivery systems. In: REMINGTON'S pharmaceutical sciences. 19.ed. Easton: Mack, 1995. p.1676-1692.
- 52.LYNCH, M. Pharmacotherapy of chronic pain. **Drug Ther.**, New York, v.20, n.5, p.19-36, 1997.
- 53.MAGGI, L.; MACHISTE, E.O.; TORRE, M.L.; CONTE, U. Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Amsterdam, v.48, p.37-42, 1999.
- 54.McCARTHY, D.M. Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am. J. Med.**, Philadelphia, v.107, p.37S-46S, 1999.
- 55.MARTIN, A.N. **Physical pharmacy**: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. 4.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p.324-361.
- 56.MARTINDALE: the complete drug reference. 32.ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p.48-49.
- 57.MERCK Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11.ed. Rahway: Merck Index, 1989. p.5184.
- 58.MINITAB STATISTICAL SOFTWARE. Versão 13.32 for Windows® and Windows NT. S.l.: Minitab, 2000. 1 CD ROM.
- 59.NOORY, C.; TRAN, N.; OUDERKIRK, L.; SHAH, V. Steps for development of a dissolution test for sparingly water-soluble drug products. **Dissolution Technol.**, Rockessin, v.7, n.1, p.16-21, 2000.
- 60.PHARMACEUTICAL Handbook. 19.ed. London: The Pharmaceutical Press, 1980. p.238-243.
- 61.POLLI, J.E. IVIVR versus IVIVC. **Dissolution Technol.**, Baltimore, v.7, n. 3, p. 1-4, 2000.

- 62.PRISTA L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. p.410-413.
- 63.Quarks. Minitab. Tutoriais. Minitab. Disponível em: <http://www.quarks.com.br/Minitab/i-minitab-tutoriais.htm>. Acesso em: 12 jan. 04.
- 64.RANADE, V.V. Drug delivery systems: a oral drug delivery. **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, v.31, p.2-16, 1991.
- 65.RAO, V.M.; ENGH, K.; QIU, Y. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.252, p.81-86, 2003.
- 66.REMINGTON: the science and practice of pharmacy. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. p.903-920.
- 67.REYNOLDS, T.; GEHRKE, S.H.; HUSSAIN, A.S.; SHENOUDA, L.S. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropylmethylcellulose matrices. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.87, n.9, p.1115-1123, 1998.
- 68.RIPAMONTI, C.; BRUERA, E. Pain and symptom management in palliative care. *Cancer Control J.*, Los Angeles, v.3, n.3, 1996. Disponível em: <http://moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v3n3/article2.html>. Acesso em: 12 jan. 2004.
- 69.ROBINSON, J.R.; ERIKSEN, S.P. Theoretical formulation of sustained –release dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.55, n.11, p.1254-1263, 1966.
- 70.RODA, A.; SABATINI, L.; MIRASOLI, M.; BARALDINI, M.; RODA, E. Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once-daily oral administration. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.241, p.165-172, 2002.
- 71.SANSOM, L.N. Oral extended-release products. **Aust. Prescr.**, Camberra, v.22, p.88-90, 1999.

- 72.SHAH, V.P.; NOORY, A.; NOORY, C.; MCCULLOUGH, B.; CLARK, S.; EVERETT, R.; NAVIASKY, H.; SRINIVASAN, B.N.; FORTMAN, D.; SKELLY, J.P. *In vitro* dissolution of sparingly water-soluble drug dosage forms. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.125, p.99-106, 1995.
- 73.SHESKEY, P.J.; ROBB, R.T.; MOORE, R.D.; BOYCE, B.M. Effects of lubricant level, method of mixing, and duration of mixing on a controlled-release matrix tablet containing hydroxypropylmethylcellulose. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Monticello, v.21, n.19, p.2151-2165, 1995.
- 74.SIEPMANN, J.; KRANZ, H.; BODMEIER, R.; PEPPAS, N.A. HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. **Pharm. Res.**, New York, v.16, n.11, p.1748-1756, 1999.
- 75.SIEPMANN, J.; KRANZ, H.; PEPPAS, N.A.; BODMEIER, R. Calculation of required size and shape of HPMC matrices of hydroxypropylmethylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.201, p.151-164, 2000.
- 76.SIEVERT, B.; SIEWERT, M. Dissolution tests for ER products. Frankfurt: Hoechst Marion Roussel, 1998. p.1-7.
- 77.SMALE, S.; TIBBLE, J.; SIGTHORSSON, G.; BJARNASON, I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. **Best Pract. Res., Clin. Gastroenterol.**, Sidcup, v.15, n.5, p.723-738, 2001.
- 78.SOLINIS, M.A.; CRUZ, Y.; HERNANDEZ, R.M.; GASCON, A.R.; CALVO, B.; PEDRAZ, J.L. Release of ketoprofen enantiomers from HPMC K 100M matrices: diffusion studies. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.239, p.61-68, 2002.

- 79.SOLOMON, D.H.; GURWITZ, J. H. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: is advanced age a risk factor? **Am. J. Med.**, Philadelphia, v.102, p.208-215, 1997.
- 80.STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.31, n.2, p.63-70, 1995.
- 81.SUN, Y.; PENG, Y.; CHEN, Y.; SHUKLA, A.J. Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. **Adv. Drug Delivery Rev.**, Amsterdam, v.55, p.1201-1215, 2003.
82. SUNKARA, G.; CHILUKURI, D. IVIVC: An important Tool in the Development of Drug Delivery. **Drug Delivery Technology**. Amsterdam, v.3, n.4, p.1-9, 2003.
- 83.SUNG, K.C.; NIXON, P.R.; SKOUG, J.W.; JU, T.R.; GAO, P. Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.142, p.53-60, 1996.
- 84.TAKAHARA, K.; YAMAMOTO, K.; NISHIHATA, T. Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropylmethylcellulose sustained release tablets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.133, p.17-27, 1996.

85. UNITED STATES. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. **Guidance for industry – Waiver of *in vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System**. Rockville, 2000. p.1-13. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em: 05 dez. 2003.
86. UNITED STATES. Food and Drug Administration. Arthritis and pain. Analgesic/Antipyretic, 1998. <http://www.cfsan.fda.gov/~1rd/fdinter.html>. Acesso em: 12 jan. 2004.
87. UNITED States Pharmacopeia: USP25: The National Formulary: NF20. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002. p.1981-1982.
88. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Instituto de Matemática e Estatística. Busca em ime.usp.br: minitab. MAE116 - Grupo C - 1º semestre de 2004. Disponível em: <http://www.ime.usp.br/~mae116/c-2004.php?subarea=software-minitab>. Acesso em: 12 jan. 04.
89. VALENTA, C.; WANKA, M.; HEIDLAS, J. Evaluation of novel soya-lecithin formulations for dermal use containing ketoprofen as a model drug. **J. Controlled Release**, Amsterdam, v.63, p.165-173, 1999.
90. VERGOTE, G.J.; VERVAET, C.; DRIESSCHE, I.V.; HOSTE, S.; SMEDT, S.; DEMEESTER, J.; JAIN, R.A.; RUDDY, S.; REMON, J.P. An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.219, p.81-87, 2001.

91. VERGOTE, G.J.; VERVAET, C.; DRIESSCHE, I.V.; HOSTE, S.; SMEDT, S.; DEMEESTER, J.; JAIN, R.A.; RUDDY, S.; REMON, J.P. In vivo evaluation of matrix pellets containing nanocrystalline ketoprofen. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.240, p.79-84, 2002.
92. XU, G.; SUNADA, H. Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. **Chem. Pharm. Bull.**, Tokyo, v.43, n.3, p.483-487, 1995.
93. YAMANADA, T.; ONISHI, H.; MACHIDA, Y. Sustained release ketoprofen microparticles with ethylcellulose and caboxymethylcellulose. **J. Controlled Release**, Amsterdam, v.75, p.271-282, 2001.
94. YAMADA, T.; ONISHI, H.; MACHIDA, Y. *In vitro* and *in vivo* evaluation of sustained release chitosan-coated ketoprofen microparticles. **Yakugaku Zasshi**, Tokyo, v.121, n.3, p.239-245, 2001.
95. WAN, L.S.C.; HENG, P.W.S.; WONG, L.F. The effect of hydroxypropylmethylcellulose on water penetration into a matrix system. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.73, p.111-116, 1991.
96. WHITE, S.; WONG, S.H.Y. Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. **Clin. Chem.**, Washington, v.44, n.5, p.1110-1123, 1998.
97. Wiley Interscience. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Ketoprofen. Reference Works. Anti-inflammatory – Antirheumatic Drugs. Section: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Selective COX-2 inhibitors. 2000. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/search/allsearch>. Acesso em: 12 jan. 2004.

- 98.ZANINI, A.C.; OGA, S. **Farmacologia aplicada**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1989. p.437-440.
- 99.ZOVKO, M.; ZORC, B.; TAKAC, M.J.M.; METELKO, B.; NOVAK, P. The novel ketoprofenamides: synthesis and spectroscopic characterization. **Croat. Chem. Acta**, Zagreb, v.76, n.4, p.335-341, 2003.