

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAIANE DE JESUS OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS
ORODISPERSÍVEIS CONTENDO CETOPROFENO**

CURITIBA

2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAIANE DE JESUS OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS
ORODISPERSÍVEIS CONTENDO CETOPROFENO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Seigi Murakami

Co-Orientador: Prof. Dr. Itamar Francisco Andreatza

CURITIBA

2018

Oliveira, Laiane de Jesus

Desenvolvimento tecnológico de comprimidos orodispersíveis contendo cetoprofeno / Laiane de Jesus
Oliveira – Curitiba, 2018.

112 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Fábio Seigi Murakami

Coorientador: Professor Dr. Itamar Francisco Andrezza

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Comprimidos orodispersíveis. 2. Cetoprofeno. 3. Análise térmica diferencial calorimétrica. 4. Controle de qualidade. 5. Validação de metodologia. I. Murakami, Fábio Seigi. II. Andrezza, Itamar Francisco. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.19



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÉUTICAS

TERMO DE APROVAÇÃO

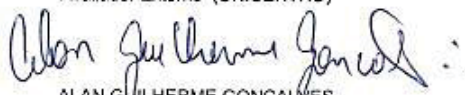
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **LAIANE DE JESUS OLIVEIRA** intitulada: **DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS CONTENDO CETOPROFENO**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 23 de Fevereiro de 2018.


FÁBIO SEIGI MURAKAMI
Presidente da Banca Examinadora (UFPR)


PAULO RENATO DE OLIVEIRA
Avaliador Externo (UNICENTRO)


ALAN GUILHERME GONÇALVES
Avaliador Interno (UFPR)

AGRADECIMENTOS

Em Isaías 43:1 está escrito: *“Não temas, porque eu te remi, chamei-te pelo teu nome, tu és meu!”*. Por isso, agradeço à Deus por ter me escolhido como filha, me proporcionando vida, proteção, saúde e coragem para seguir em frente buscando sempre evoluir.

Aos Professores do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Professora Dra. Mayumi Elisa Sato, Professor Dr. Fábio Seigi Murakami e Professor Dr. Itamar Francisco Andrezza por terem aberto as portas, me acolhido e confiarem em mim.

Ao meu orientador, Professor Fábio Murakami, pela amizade construída, conselhos motivacionais, ensinamentos e principalmente pela convivência, conversas, parceria, ajuda na resolução de problemas e por sempre se fazer presente.

Ao Professor Itamar Andrezza por compartilhar suas experiências científicas e de vida, por esclarecer inúmeras dúvidas, pelas conversas reflexivas, pela paciência e por sua generosidade.

À Professora Mayumi pelas conversas, conselhos, amizade e confiança.

Aos Professores Paulo Renato de Oliveira e Larissa Sakis Bernardi, por toda ajuda desde a graduação e pelo direcionamento das minhas escolhas.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pela gestão do programa, buscando sempre melhorar.

À Fundação de Coordenação e Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Às minhas companheiras de Laboratório, Andressa Veiga, Nayana Stofella, Suelyn Féderle, Maria da Graça e Aline Cunha, deixo minha gratidão pela amizade, parceria

no dia a dia, viagens e nos experimentos. Pelas risadas e longas conversas, pelo ombro amigo, pelas comemorações e por sermos uma equipe.

Às minhas amigas Aline Biggi, Renata Szpak e Isadora Zanzarini por toda ajuda, companheirismo e pela amizade e em especial ao meu amigo Wilton Hideki Kawaguchi (Tamagushi) pela confiança, pelo trabalho no Simpósio de Farmacognosia, por sempre me salvar nos empréstimos de material e principalmente por ter me ajudado com a ligação direta no carro.

À Família Shizuno que foi fundamental no início desta etapa, agradeço por terem me acolhido como filha. Especialmente à Edson Shizuno e à Josiane Shizuno que abriram sua casa, confiaram em mim e por toda ajuda e incentivo que ainda me proporcionam.

Ao meu amor, Felipe Neineska por sempre correr ao meu lado, me incentivando, tornado o caminho mais leve. Agradeço pela paciência, por abraçar as oportunidades junto comigo, por ser meu melhor amigo.

E à minha Família, Maria Cleusa, Leoni e Leomar. Hoje, se estou onde estou, lhes devo todo apoio emocional e financeiro, incondicional. Agradeço, por terem abraçado todos os desafios junto comigo. Além de tudo, sou grata à minha mãe por ser minha maior incentivadora, por ser a base, pelas suas orações, paciência e principalmente por contribuir para a mulher que me tornei.

“É difícil saber por onde começar, todo começo é muito, muito difícil, apesar de necessário. Por isso, faça o que for possível, é sempre melhor o primeiro passo. Só dê a passada que suas pernas aguentarem. O restante vai acontecer naturalmente. Afinal, é mais importante ir, mesmo que devagar, do que ficar parado esperando condições mais favoráveis.”

Matheus Rocha

RESUMO

Cetoprofeno (KTP) é um fármaco que pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), apresenta ação anti-inflamatória, antitérmica e também é efetivo na prevenção do estímulo doloroso. Portanto, é indicado para tratamento de osteoartrite de dores leves a moderadas e está disponível comercialmente na forma de cápsulas, xarope, comprimidos de liberação modificada, entre outras. Contudo, durante a farmacoterapia alguns pacientes apresentam particularidades, como idosos e crianças, os quais requerem uma maior adequação do medicamento quanto à dosagem e a administração. Deste modo, faz-se necessário o desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica, neste caso, Comprimidos Orodispersíveis (COD) como mais uma possibilidade, para suprir necessidades de pacientes que possuem dificuldade na deglutição.

Para o desenvolvimento de formulações e a produção de COD, é relevante a combinação de excipientes que viabilizem a formulação com características de rápida desintegração, sem interferir na atividade farmacológica do KTP. Sendo assim, este trabalho teve início com a caracterização das propriedades físico-químicas da matéria-prima e dos excipientes no estado sólido, através de diversas metodologias analíticas (análise térmica e técnicas de espectroscopia e microscopia). Observou-se por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), que o KTP é termoestável até 96,37 °C e por análise cinética não-isotérmica, foi possível determinar, que quando ocorre processo de granulação com solução 70% (v / v) de etanol, o KTP tem sua Energia de Ativação (E_a) aumentada (KTP + Etanol: $E_a = 77,30 \pm 0,25 \text{ kJ mol}^{-1}$, sendo portanto, mais estável que a forma de KTP puro: $E_a = 54,69 \pm 1,53 \text{ kJ mol}^{-1}$). Ainda neste estudo, foi confirmada a compatibilidade fármaco-excipiente e foi realizada a caracterização química intrínseca do KTP por meio de técnicas de espectroscopia e microscopia. Subsequentemente, metodologias analíticas foram validadas para realização do ensaio de doseamento e do estudo dissolução do Cetoprofeno nos COD desenvolvidos. Os parâmetros avaliados foram aqueles estabelecidos pela RDC nº 166 de 2017 e pela *Internacional Conference Harmonization* (ICH). Os métodos foram considerados validados quando os resultados de cada parâmetro avaliado, apresentaram Teor (%) e Desvio Padrão Relativo (DPR%) dentro dos limites estabelecidos, e a significância desses valores foram calculadas por análise

estatística de variância, confirmando a confiabilidade, robustez e reprodutibilidade dos métodos analíticos delineados. Em seguida, os comprimidos orodispersíveis foram formulados apresentando duas variáveis: os métodos de produção (granulação por via úmida seguida de compressão ou moldagem seguida de liofilização) e a utilização de três superdesintegrantes (croscarmelose, crospovidona e amido glicolato) nas mesmas concentrações. Três formulações foram propostas para cada método de produção buscando a obtenção de um comprimido de qualidade com rápida desintegração. A qualidade, dos COD produzidos, foi avaliada através de ensaios analíticos estabelecidos em compêndios oficiais. Dentre os ensaios realizados, a uniformidade de conteúdo por variação de peso e a análise do perfil de dissolução, foram avaliadas através das metodologias analíticas validadas. Todo o processo de desenvolvimento possibilitou produzir comprimidos orodispersíveis com qualidade, contribuindo com uma nova forma farmacêutica de cetoprofeno via oral.

Palavras - Chave: Comprimidos orodispersíveis, cetoprofeno, análise térmica diferencial calorimétrica, controle de qualidade, validação de metodologia.

ABSTRACT

Ketoprofen (KTP) is a drug that belongs to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), has an anti-inflammatory, anti-thermal action and is also effective in preventing painful stimuli. Therefore, it is indicated for the treatment of osteoarthritis of mild to moderate pain and is commercially available in the form of capsules, syrup, modified release tablets, among others. However, during pharmacotherapy some patients have particularities, such as the elderly and children, which require a greater suitability of the medicine for dosage and administration. Thus, it is necessary to develop a new pharmaceutical form, in this case Orodispersible Tablets (COD) as a further possibility, to meet the needs of patients who have difficulties in swallowing.

For the development of formulations and the production of COD, the combination of excipients that enable the formulation with characteristics of rapid disintegration, without interfering in the pharmacological activity of KTP, is relevant. Thus, this work began with the characterization of the physical-chemical properties of the raw material and excipients in the solid state, through several analytical methodologies (thermal analysis and spectroscopy and microscopy techniques). It was observed by Differential Exploration Calorimetry (DSC) that KTP is thermostable up to 96.37 °C and by non-isothermal kinetic analysis, it was possible to determine that when granulation process occurs with 70 % (v/v) solution of ethanol, KTP has its Enhancement Energy (Ea) increased (KTP + Ethanol: $E_a = 77.30 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$, thus being more stable than the KTP pure: $E_a = 54.69 \pm 1, 53 \text{ kJ mol}^{-1}$, and the drug-excipient compatibility was confirmed, and the intrinsic chemical characterization of KTP was performed by means of spectroscopy and microscopy techniques, and analytical methodologies were subsequently validated to perform the assay and dosing assay. The methods evaluated were those established by the RDC n° 166 of 2017 and by the *International Conference Harmonization* (ICH). The methods were considered validated when the results of each parameter a (%) and Relative Standard Deviation (DPR%) within the established limits, and the significance of these values were calculated by analysis statistic of variance, confirming the reliability, robustness and reproducibility of the delineated analytical methods. Then the orodispersible tablets were formulated with two variables:

production methods (wet granulation followed by compression or molding followed by lyophilization) and the use of three super-disintegrators (croscarmellose, crospovidone and starch glycolate) at the same concentrations. Three formulations were proposed for each production method seeking to obtain a quality tablet with rapid disintegration. The quality of COD produced was evaluated through analytical tests established in official compendia. Among the tests performed, the uniformity of content by weight variation and analysis of the dissolution profile, were evaluated through validated analytical methodologies.

The entire development process made it possible to produce orodispersible tablets with quality, contributing to a new pharmaceutical form of oral ketoprofen.

Key-words: Orodispersible tablets, ketoprofen, calorimetry differential thermal analysis, quality control, validation of methodology.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

FIGURA 1	Três principais processos de obtenção de comprimidos pelo método de compressão.....	08
FIGURA 2	Mecanismo de ação do Cetoprofeno	11
FIGURA 3	Fórmula estrutural do Cetoprofeno	12
FIGURA 4	Enântiômeros do Cetoprofeno	13
FIGURA 5	Fatores a serem considerados no estudo de pré-formulação por comprometer a compatibilidade entre fármaco-excipiente	15

CAPÍTULO 2

FIGURA 1	Determinação da especificidade do método de doseamento.....	59
FIGURA 2	Determinação da especificidade do método de dissolução	66

CAPÍTULO 3

FIGURA 1	Fotomicrografia do COD por compressão: (A) superfície do COD; (B) parte interna do COD.....	90
FIGURA 2	Fotomicrografias obtidas por MEV: (A) mistura física entre fármaco e excipientes; (B) grânulos para compressão	91
FIGURA 3	Fotomicrografias do COD por Liofilização: (A) superfície do COD; (B) parte interna do COD	91
FIGURA 4	Variação da distribuição de peso dos comprimidos orodispersíveis com limite de variação de $\pm 7,5\%$	92
FIGURA 5	Tempo de desintegração (segundos), das formulações F1, F2 e F3 da respectiva técnica de obtenção.....	95
FIGURA 6	Perfis de dissolução dos comprimidos orodispersíveis produzidos por Compressão e por Liofilização.....	97

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

TABELA 1	Resultados da linearidade e dos limites de quantificação e detecção do método	60
TABELA 2	Resultados da Precisão na quantificação de Cetoprofeno em COD por compressão	61
TABELA 3	Resultados da Precisão na quantificação de Cetoprofeno em COD por Liofilização.....	61
TABELA 4	Avaliação da Exatidão do método analítico.....	62
TABELA 5	Valores da Robustez para validação do método de doseamento para COD por compressão	63
TABELA 6	Valores da Robustez para validação do método de doseamento para COD por liofilização	63
TABELA 7	Valores da linearidade e dos limites de quantificação e determinação do método de dissolução	67
TABELA 8	Valores para precisão do método em COD por Compressão.....	68
TABELA 9	Valores para precisão do método em COD por Liofilização	68
TABELA10	Valores para Exatidão do Método de dissolução em Comprimidos Orodispersíveis	69
TABELA11	Avaliação da Robustez do Método de dissolução em COD por compressão	69
TABELA12	Avaliação da Robustez do Método de dissolução em COD por liofilização.....	70

CAPÍTULO 3

TABELA 1	Composição quantitativa dos componentes utilizados para preparação das formulações teste para técnica de Compressão.....	79
TABELA 2	Composição quantitativa dos componentes utilizados para preparação das formulações teste para técnica de moldagem seguida de Liofilização	80
TABELA 3	Resultados dos teores de umidade nos grânulos para compressão	87
TABELA 4	Determinação da distribuição granulométrica e do tamanho médio dos grânulos das formulações F1, F2, F3 para compressão	88
TABELA 5	Resultados da avaliação micromerítica dos grânulos padronizados	89
TABELA 6	Resultados da uniformidade de doses unitárias por variação de peso nos comprimidos orodispersíveis por compressão	93
TABELA 7	Resultados da uniformidade de doses unitárias por variação de peso nos comprimidos orodispersíveis por liofilização	94
TABELA 8	Resultados para friabilidade, dureza e textura	96
TABELA 9	Eficiência de Dissolução do Cetoprofeno em Comprimidos Orodispersíveis	98

LISTA DE QUADROS

REVISÃO DE LITERATURA

QUADRO 1	Comprimidos Orodispersíveis no mercado atual	06
QUADRO 2	Tecnologias para produção de comprimidos orodispersíveis	07
QUADRO 3	Formas Farmacêuticas disponíveis contendo cetoprofeno	14

CAPÍTULO 3

QUADRO 1	Escala da Capacidade de Escoamento.....	89
----------	---	----

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C	Grau Celsius
Ø	Diâmetro
θ	Teta (Ângulo de difração)
Δm	Variação de massa
ΔH _{fusion}	Variação da entalpia de fusão
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COD	Comprimidos Orodispersíveis
DPR%	Desvio Padrão Relativo
DRX	Difração de Raios X de pó
DSC	<i>Diferencial scanning calorimetry</i> (Calorimetria exploratória diferencial)
DTG	<i>Derivative thermogravimetry</i> (Derivada termogravimétrica)
DRIFT	<i>Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy</i> (Infravermelho com Transformada de Fourier de reflexão difusa).
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
Ea	Energia de Ativação
ED	Eficiência de Dissolução
FDA	Food and Drug Administration
h	hora
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
Hz	Hertz (unidade de frequência)
ICH	Conferência Internacional de Harmonização
KTP	Cetoprofeno
LD	Limite de Detecção
LESS	Lauril Éter Sulfato de Sódio
LQ	Limite de Quantificação
LSS	Lauril Sulfato de Sódio
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
µg mL ⁻¹	Microgramas por mililitro
mg	Miligrama
mL	Mililitro

min	Minuto
mm	Milímetro
mT	Mili Torr
M	Mol
nm	nanômetro
PF	Ponto de Fusão
pKa	Constante de Acidez
pH	Potencial Hidrogênionico
q.s.	Quantidade Suficiente
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
T_{onset}	Temperatura <i>onset</i>
TG	<i>Thermogravimetry</i> (Termogravimetria)
USP	Farmacopeia Americana
u.a.	Unidade de Absorbância
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
VA	Valor de Aceitação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	1
OBJETIVOS	3
<i>Objetivo Geral</i>	3
<i>Objetivos Específicos</i>	3
REVISÃO DE LITERATURA	4
1. FORMAS FARMACÊUTICAS	4
1.2 Formas Farmacêuticas Sólidas	4
1.3 Comprimidos Orodispersíveis	5
1.4 Tecnologias para Produção de Comprimidos Orodispersíveis	7
2. TÉCNICAS PARA OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS	8
2.1 Compressão	8
2.2 Liofilização	10
3. CETOPROFENO	10
3.1 Farmacodinâmica	10
3.2 Características Físico-Químicas	11
3.3 Farmacocinética	13
3.4 Medicamentos disponíveis no mercado atual	13
4. ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO	14
4.1 Interações entre Fármaco - Excipiente no Estado Sólido	14
5. PROPRIEDADES CRISTALINAS NO DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	15
5.1 Caracterização no Estado Sólido	16
5.2 Análise Térmica	16
5.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	17
5.2.2 Termogravimetria (TG)	18
5.3 ANÁLISES DE ESPECTROSCOPIA E MICROSCOPIA	18
5.3.1 Refletância Difusa de Transformação de Infravermelho de Fourier (DRIFT) ...	18
5.3.2 RAMAN	19
5.3.3 Difração de Raio X (DRX)	20
5.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura	20
6. CONTROLE DE QUALIDADE	21
7. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA E ESTUDO DE DISSOLUÇÃO	21

CAPÍTULO I	23
ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO	23
CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPONENTES DAS FORMULAÇÕES PARA PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS	
<i>Publicação Científica: Physical-chemical Characterization Studies of Ketoprofen for Orodispersible tablets</i>	23
 CAPÍTULO II	 25
DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR ESPECTROFOTOMETRIA UV-Vis, PARA DOSEAMENTO E ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DO CETOPROFENO EM COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS.....	25
1 INTRODUÇÃO	26
2 MATERIAL E MÉTODOS	27
2.1 Validação de Metodologia para Ensaio de Doseamento de COD	27
2.1.1 Preparo das Soluções	27
2.1.1.1 Solução Tampão	27
2.1.1.2 Solução Padrão de Cetoprofeno – 500 µg mL ⁻¹	27
2.1.1.3 Soluções Amostra – 500 µg mL ⁻¹	28
2.1.2 Validação da Metodologia Analítica	28
2.1.2.1 Especificidade	28
2.1.2.2 Linearidade.....	28
2.1.2.3 Limites de Detecção e Quantificação	29
2.1.2.4 Precisão	29
2.1.2.5 Exatidão	29
2.1.2.6 Robustez	30
2.2 Validação da Metodologia para Estudo de Dissolução de COD.....	30
2.2.1 Preparo do Meio de Dissolução	31
2.2.2 Preparo da Solução Padrão – 500 µg mL ⁻¹	31
2.2.3 Validação de Metodologia Analítica	31
2.2.3.1 Especificidade	31
2.2.3.2 Linearidade.....	32
2.2.3.3 Limites de Detecção e Quantificação	32
2.2.3.4 Precisão	32
2.2.3.5 Exatidão	33
2.2.3.6 Robustez	33

3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
3.1	<i>Doseamento</i>	33
3.1.1	Validação de Metodologia analítica	33
3.2	Estudo de Dissolução.....	39
3.2.1	Validação de Metodologia Analítica	40
3.2.1.1	Especificidade	41
3.2.1.2	Linearidade.....	41
3.2.1.3	Precisão	42
3.2.1.4	Exatidão	43
3.2.1.5	Robustez	44
4	CONCLUSÃO.....	45
5	REFERÊNCIAS	46
 CAPÍTULO III		50
DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS		
1	INTRODUÇÃO	51
2	MATERIAL E MÉTODOS	53
2.1	Reagentes	53
2.2	Material.....	53
2.3	Desenvolvimento de formulações para comprimidos orodispersíveis	53
2.3.1	Comprimidos Orodispersíveis por Compressão	54
2.3.2	Comprimidos Orodispersíveis por Liofilização.....	55
2.4	Controle de Qualidade do processo de Granulação.....	56
2.4.1	Karl Fischer	56
2.4.2	Caracterização dos Grânulos para Compressão.....	56
2.4.3	Tapped Density	56
2.5	Avaliação dos Comprimidos Obtidos.....	57
2.5.1	Análise morfológica por MEV	57
2.5.2	Determinação de peso	57
2.5.3	Ensaio do Tempo de Desintegração	58
2.5.4	Uniformidade de Doses Unitárias.....	58
2.5.5	Friabilidade.....	59
2.5.6	Dureza.....	59
2.5.7	Textura	59

2.6	Perfil de Dissolução.....	60
3	RESULTADO E DISCUSSÃO	61
3.1	Desenvolvimento de formulações para Comprimidos Orodispersíveis	61
3.1.1	Comprimidos Orodispersíveis por Compressão	61
3.2	Controle de Qualidade do Processo de Granulação por via Úmida	62
3.2.1	Karl Fischer	62
3.2.2	Caracterização dos Grânulos para Compressão.....	62
3.2.3	Tapped Density	63
3.3	Avaliação dos Comprimidos obtidos	65
3.3.1	Determinação de Peso.....	67
3.3.2	Uniformidade de Doses Unitárias.....	67
3.3.3	Tempo de Desintegração	69
3.3.4	Dureza, Friabilidade e Textura	71
3.4	Perfil de dissolução	72
3.5	Avaliação do processo de desenvolvimento dos COD.....	74
4	CONCLUSÃO.....	75
5	AGRADECIMENTOS	75
6	REFERÊNCIAS.....	75
	DISCUSSÃO GERAL	79
	CONCLUSÃO GERAL	82
	REFERÊNCIAS.....	83

INTRODUÇÃO GERAL

A administração de fármacos é realizada através de formas farmacêuticas, as quais são necessárias para viabilizar dosagens exatas de princípios ativos de modo seguro e conveniente. Também, podem proteger o fármaco de degradações externas, mascarar o sabor, proporcionar a ação em local específico, facilitar a administração, entre outras vantagens (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013). Deste modo, para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, deve-se considerar fatores como: a via de administração, o sítio de absorção do princípio ativo, a estabilidade do fármaco na formulação e o modo de uso pelo paciente. A combinação destes fatores contribuem para inserção de novos medicamentos com uma ou mais substâncias ativas, os quais serão apresentados de acordo com a forma farmacêutica mais apropriada, sendo estas: formas farmacêuticas sólidas, semi-sólidas ou líquidas (AULTON, 2016).

Em relação às formas farmacêuticas sólidas, geralmente são a primeira escolha no início do tratamento pela facilidade da administração oral e no âmbito mercadológico, constituem a especialidade dispensada em 80% dos casos, sendo os comprimidos dispensados duas vezes mais que as cápsulas (ANGIOLUCCI *et al.*, 2012; SARRAGUÇA *et al.*, 2010; GHOROI *et al.*, 2013).

O desenvolvimento racional de novos medicamentos requer estudos de pré-formulação para avaliar propriedades físico-químicas do princípio ativo, bem como dos excipientes da formulação pois, estas propriedades, interferem diretamente nas características do produto final (HLINAK *et al.*, 2006). Sendo assim, estudos de pré-formulação são realizados através da caracterização das propriedades do estado sólido por meio da Avaliação Termoanalítica pelas técnicas de: Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Termogravimetria (TG), verificando características intrínsecas das substâncias assim como a compatibilidade entre elas. Há também, as técnicas de espectroscopia como: RAMAN, Infravermelho, Difração de Raios X (DRX) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Estas, além de confirmarem estudos de compatibilidade pela caracterização, tornam possível a investigação de diferentes formas polimórficas e graus de cristalinidade. Estas modificações, podem interferir diretamente nas características físico-químicas e conseqüentemente, na eficácia terapêutica (biodisponibilidade), qualidade e segurança do medicamento desenvolvido (GIRON *et al.*, 2002; PRAKYA, SACHIN, 2014).

O planejamento de novos medicamentos além de considerar alguns fatores já descritos, juntamente com os estudos de pré-formulação, também contribui para sanar a necessidade de um público que possa se beneficiar com a inovação. Exemplo disso, são idosos e crianças, os quais requerem uma maior adequação quanto à dosagem e o modo de administração (AGARWAL *et al.*, 2006). Tanto os idosos quanto as crianças, possuem patologias que podem causar disfagia e tremor das mãos também, podem apresentar alguma dificuldade na deglutição ocasionada por doenças mentais, paralisia ou mesmo por alguma condição estabelecida durante um tratamento hospitalar por exemplo. (SANDEEP *et al.*, 2012). Desta forma, uma alternativa para adesão e continuidade ao tratamento deste público, é o desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis (COD), os quais se caracterizam por não necessitarem de ingestão água, sofrendo desintegração ou dissolução na boca em no máximo 30 segundos (FDA, 2008; BHOWMIK *et al.*, 2009; ARSHAD *et al.*, 2011).

Frente ao exposto, o presente trabalho propõe o desenvolvimento de comprimidos orodispersíveis pelas técnicas de compressão por via úmida e moldagem seguida de liofilização, contendo o fármaco cetoprofeno (KTP). Este princípio ativo, pertence a classe dos anti-inflamatórios não estereoidais (AINEs), tem como ação farmacológica a inibição da síntese de prostaglandinas desencadeando portanto, atividade analgésica, antitérmica e antiinflamatória. De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), pertence a Classe II (alta permeabilidade e baixa solubilidade), apresenta rápida absorção pelo trato gastrointestinal (60 e 90min) e em sua concentração máxima (C_{max}) atinge 99% de ligação às proteínas plasmáticas (LEVOIN *et al.*, 2004, BENET, 2013).

Portanto, no propósito de facilitar a ingestão e otimizar a adesão ao tratamento de pacientes idosos e pediátricos, o presente trabalho teve como escopo o desenvolvimento racional de comprimidos orodispersíveis contendo KTP. Para tanto, realizou-se a caracterização das propriedades do estado sólido das substâncias envolvidas nas formulações propostas, a validação de metodologias analíticas para ensaio de doseamento e estudos de dissolução do fármaco, bem como avaliação e padronização de todo processo de desenvolvimento buscando a melhor formulação.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Desenvolver forma farmacêutica sólida orodispersível contendo cetoprofeno.

Objetivos Específicos

- Realizar a caracterização físico-química do fármaco;
- Realizar estudo de compatibilidade entre fármaco e excipientes por DSC, técnicas de espectroscopia e microscopia;
- Desenvolver formulações com diferentes excipientes;
- Validar metodologia analítica para quantificação do fármaco nos comprimidos obtidos;
- Validar método de dissolução para os comprimidos orodispersíveis;
- Produzir comprimidos orodispersíveis por compressão por via úmida e por moldagem seguida de liofilização;
- Realizar controle de qualidade dos comprimidos obtidos;
- Definir a melhor formulação para compressão e liofilização;

REVISÃO DE LITERATURA

1. FORMAS FARMACÊUTICAS

Desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos é a área relacionada ao estudo de formulação, produção, estabilidade e eficácia terapêutica. Este desenvolvimento inclui estudos de pré-formulação para ter conhecimento de características físicas, químicas e biológicas de todas as substâncias ativas e dos adjuvantes a serem utilizados na fabricação do medicamento. Deste modo, o desenvolvimento de novos medicamentos abrange a elaboração de novas formas farmacêuticas (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

De acordo com a RDC 31 de 2010, formas farmacêuticas são o estado final de apresentação dos fármacos após uma ou mais operações feitas com ou sem a adição de quantidade suficiente de excipientes adequados, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas para uma determinada via de administração (BRASIL, 2010).

Formas farmacêuticas podem ser classificadas em: sólidas, semi-sólidas e líquidas. São utilizadas para otimizar a resposta terapêutica através de revestimento entérico, ação controlada, inserção diretamente na circulação sanguínea, ou ainda protegem o fármaco de degradações oxidativas do ambiente, mascaram o sabor, permitem obter preparações líquidas de substâncias insolúveis ou instáveis e permitem inserir uma combinação de fármacos no mesmo medicamento contribuindo, portanto, para a adesão e continuidade do tratamento (AULTON, 2016).

1.2 Formas Farmacêuticas Sólidas

Dentre as formas farmacêuticas sólidas, tem-se: comprimidos, cápsulas, drágeas, óvulos entre outras. Estas são as mais disponíveis e consumidas no mercado em decorrência da acessibilidade, significativa estabilidade física e química, facilidade de transporte e manuseio do produto, baixos custos de fabricação e relevante reprodutibilidade (NIE, BYRN, ZHOU, 2017).

Uma grande vantagem na utilização de formas farmacêuticas sólidas em relação a líquidas, por exemplo, é a administração de doses corretas, pois não há a necessidade do uso de dispositivos de medidas. Além disso, durante o

desenvolvimento farmacotécnico é possível trabalhar o tamanho, a forma do medicamento e estabelecer como será realizada a liberação do princípio ativo (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013; AULTON, 2016).

Quanto aos comprimidos, estes são os mais produzidos e consumidos desde a década de 80, e podem ser classificados quanto a liberação do fármaco em imediata ou controlada. Diversas vantagens podem ser listadas em relação a essas formas sólidas, dentre elas, a diversidade no tamanho, forma e peso, o que facilita a ingestão e otimizar a farmacoterapia, também podem apresentar melhor controle microbiológico e de estabilidade, e são produzidos, embalados e transportados de maneira mais econômica que outras formas farmacêuticas (DARJI *et al.*, 2017).

1.3 Comprimidos Orodispersíveis

Comprimidos orodispersíveis (COD) são aqueles que desintegram ou dissolvem rapidamente quando colocados sobre a língua. Como consequência da rápida desintegração na boca há imediata liberação do princípio ativo (BRASIL, 2011).

O desenvolvimento farmacotécnico para COD ainda não é muito difundido na indústria, mas do ponto de vista terapêutico, apresentam um impacto significativo em pacientes de todas as idades, uma vez que, se dissolvem ou se desintegram na cavidade oral em um tempo relativamente curto e não precisam ser engolidos com água. Isso facilita a ingestão de medicamentos, especialmente para crianças e idosos (MANYIKANA *et al.*, 2016). Estes COD possuem vantagens como: boa estabilidade, dosagem precisa, fácil manuseio pelo paciente, tamanho acessível e rápida biodisponibilidade do fármaco (NAND *et al.*, 2010).

No que tange a biodisponibilidade do princípio ativo nos COD, um estudo realizado por Shoukri e colaboradores, comparou comprimidos orodispersíveis com comprimidos convencionais contendo o anti-inflamatório nimesulida. Os testes foram aplicados *in vitro* e *in vivo*, ao final dos experimentos, foi encontrado um aumento de 62% na biodisponibilidade do fármaco (SHOUKRI *et al.*, 2009).

Alguns COD já podem ser encontrados para tratamento de doenças crônicas cardiovasculares e problemas digestivos. Há também, anti-inflamatórios utilizados em quadros agudos, anti-histamínicos, analgésicos entre outros (LEMOS, 2010). No Quadro 1, há exemplos de COD aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e que já são comercializados, porém alguns não estão disponíveis no Brasil.

QUADRO 1 - COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS DISPONÍVEIS NO MERCADO ATUAL

MEDICAMENTO REFERÊNCIA	PRINCÍPIO ATIVO	APLICAÇÃO FARMACOLÓGICA
Claritin [®] RediTabs	Loratadina	Anti-histamínico
Feldene Melt [®]	Piroxicam	Antiinflamatório
Maxalt [®] – MLT [®]	Benzoato de Rizatriptan	Cefaleia
Pepcid [®] ODT	Famotidina	Distúrbios Gástricos
Zyprexa [®]	Olanzapina	Esquizofrenia
Zofran [®] ODT	Ondrasetona	Antiemético
Risperdal [®] M-Tab	Risperidona	Psicoses
Zelapar [™]	Selegilina	Antidepressivo
Klonopin [®] Wafers	Clonazepam	Sedativo
OraPred [®]	Prednisolona	Corticosteroide
Metozolv [®] ODT	Metoclopramida	Antiemético
Lamictal [®] ODT	Lamotrigina	Antieplético
Rybix [®] ODT	Tramadol	Analgésico

FONTE: ADAPTADO DE FDA (2016); FU *et al.*, (2004)

Diversos fármacos podem ser disponibilizados na forma de COD, contudo alguns fatores devem ser considerados ao selecionar o princípio ativo, como por exemplo: a capacidade de permear o tecido mucoso (Classes I e II de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica) e de absorção significativa na cavidade oral e pré-gástrica (KAWABATA *et al.*, 2011). Entretanto, há fármacos com meia vida curta ou ainda, outros que apresentam comportamento farmacocinético diferente quando viabilizados em outra forma de dosagem em relação à sua forma farmacêutica convencional. Estes, não são bons candidatos para COD (SIDDIQUI, GARG, SHARMA, 2010; PRATEEK *et al.*, 2012).

Para obtenção de um COD, além da rápida desintegração, são necessárias outras propriedades, como: alta porosidade, baixa dureza e mascaramento de sabor amargo de determinados fármacos. Estas condições são alcançadas pela combinação de excipientes com fármaco, por exemplo, o uso de uma maior quantidade de superdesintegrantes e edulcorantes na formulação, aliados a técnica de produção, otimizando o processo de obtenção dos COD (HANNAN *et al.*, 2016).

1.4 Tecnologias para Produção de Comprimidos Orodispersíveis

Vários métodos são empregados na produção de COD buscando as propriedades já descritas. Neste âmbito, indústrias desenvolveram tecnologias utilizando diversos processos como: compressão, liofilização e fibras de sacarídeos. Cada processo utiliza uma combinação de excipientes e também, produz COD com características próprias.

O Quadro 2 apresenta as tecnologias desenvolvidas e patenteadas, relacionando-as ao processo de produção dos COD, bem como a Indústria responsável pelo desenvolvimento de toda metodologia de produção.

QUADRO 2 - TECNOLOGIAS PARA PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

TECNOLOGIA	PROCESSO	INDÚSTRIA RESPONSÁVEL
Zydis [®]	Liofilização	Cardinal Health
Lyoc [®]		Farmalyoc Laboratoire
Quicksolv [®]		Janssen Pharmaceutica
Nano Crystal [™]		Elan
FlashDose [®]	<i>Candy-Floss</i> *	Fuisz Technology
Orasolv [®] e Durasolv [®]	Compressão	Cima Labs/ Cephalon
WowTab [®]		Yamanouchi Pharma Technologies
FlashTab [®]		Prographarm
OraQuick [®]		KV Pharmaceuticals
Frosta [®]		Akina
AdvaTab [®] /Ziplets [®]		Eurand
Pharmburst [®]		SPI Pharma

FONTE: ADAPTADO DE KUMAR, GUPTA, SHARMA, 2012

NOTA: *CANDY-FLOSS, É O TERMO EM INGLÊS PARA DESCREVER O PROCESSO DE FIOS DE SACARÍDEO FUNDIDOS PARA PRODUÇÃO DE COD (HAHM & AUGSBURGER, 2008)

As tecnologias apresentadas, mostram um avanço relacionado à evolução do processo produtivo que busca um novo desempenho na produção de novas formas farmacêuticas (PANDEY, DAHIYA, 2016).

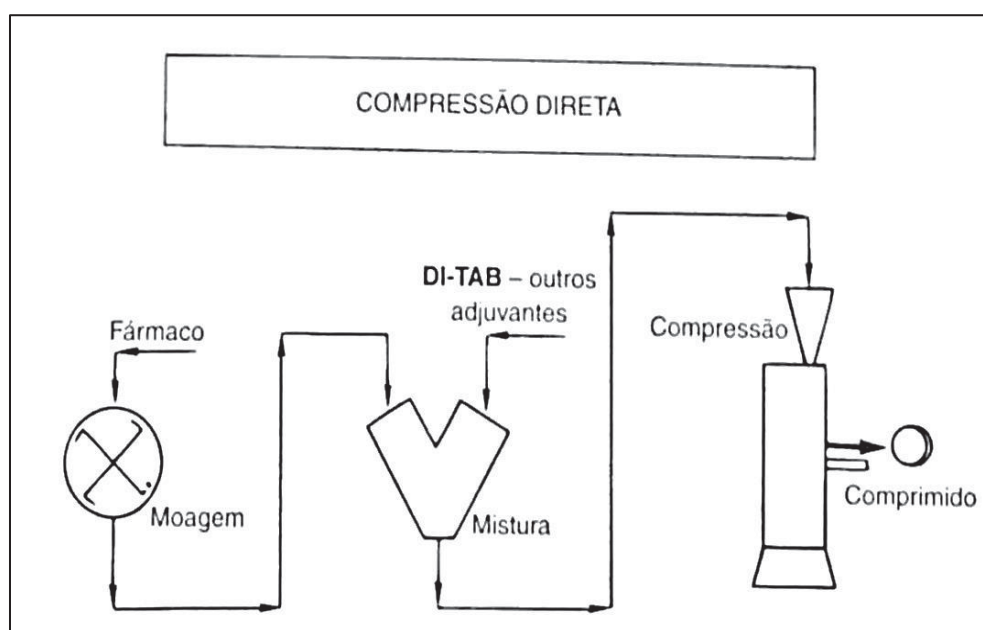
2. TÉCNICAS PARA OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS

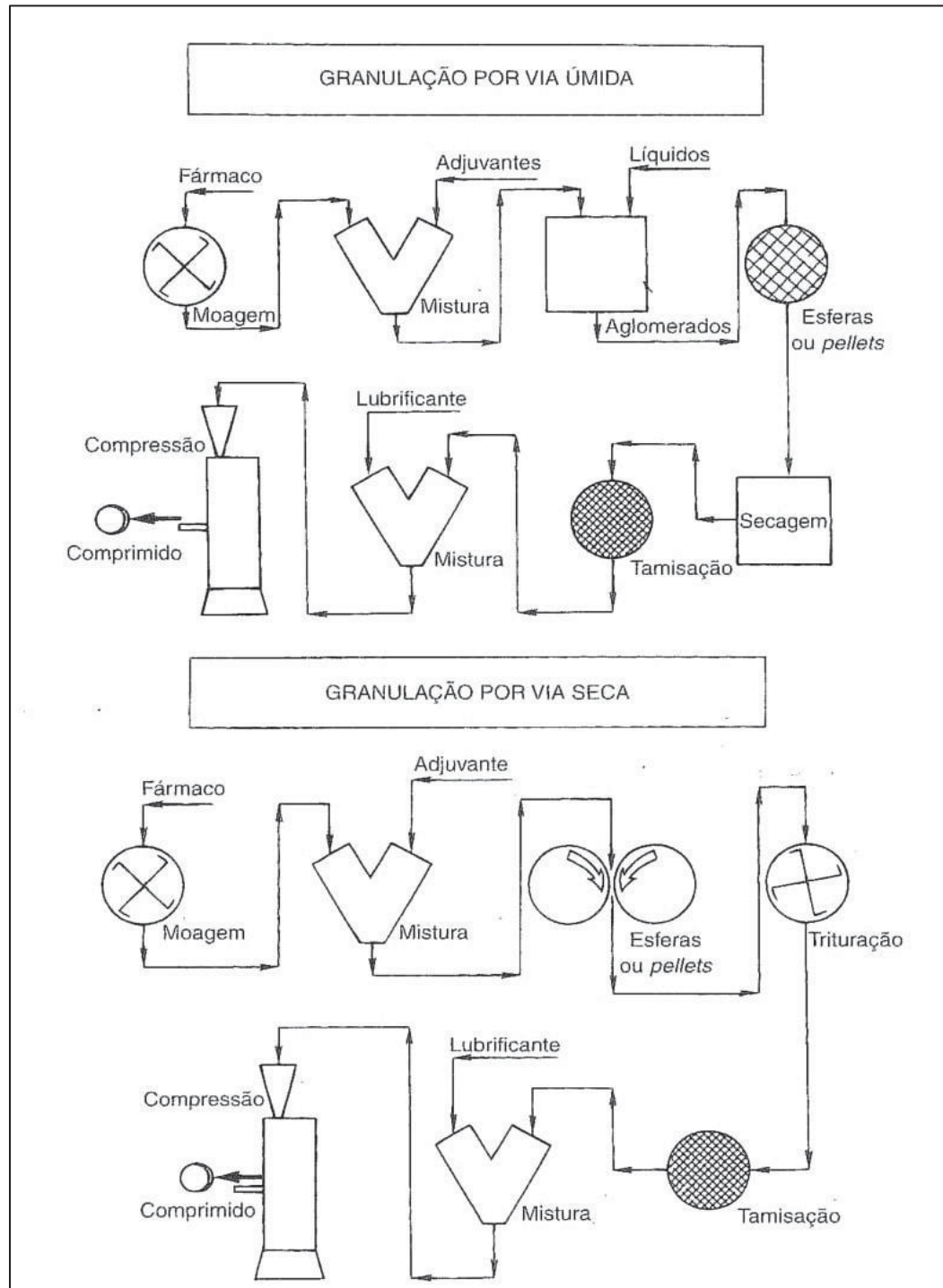
2.1 Compressão

O método de compressão é o mais difundido dentro da indústria farmacêutica para produção de comprimidos. Este, ocorre em uma matriz a qual é alimentada com uma formulação, já padronizada e submetida a ação de dois punções: o superior e o inferior, por meio dos quais a força de compressão é aplicada provocando a coesão entre as partículas do material, obtendo assim, a forma farmacêutica: comprimido. É importante ressaltar, sobre a propriedade de fluxo da formulação (capacidade de escoamento), pois é uma característica que influencia diretamente todo o processo de produção (AULTON, 2016).

A Figura 1 demonstra os três métodos para obtenção de comprimidos por compressão: a forma indireta (granulação por via úmida ou por via seca) e a forma direta (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013). A granulação (seca ou úmida) tem por objetivo transformar a mistura física dos pós em agregados sólidos, com a finalidade de otimizar a propriedade de fluxo do material. Enquanto que, a compressão direta é basicamente uma mistura física dos pós que compõe a formulação (PATRA *et al.*, 2008)

FIGURA 1 - TRÊS PRINCIPAIS PROCESSOS DE OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS PELO MÉTODO DE COMPRESSÃO





FONTE: ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013

Em relação a compressão após granulação por via úmida, é necessário adicionar uma solução aglutinante a formulação, para que as partículas dos pós agreguem umas às outras, formando uma massa, a qual será extrusada em tamis formando os grânulos. Estes passam para secagem seguida da padronização e posteriormente a compressão. Já na compressão após granulação por via

seca, o princípio ativo é misturado aos excipientes (os quais devem ter propriedades coesivas) e a formulação é submetida a uma compactação prévia, em que os aglomerados formados são padronizados, obtendo grânulos uniformes os quais são compactados. A granulação por via seca é uma alternativa para excipientes e fármacos que não são termoestáveis e/ou que degradam na presença de umidade, ou ainda, que não apresentam propriedades para compressão direta (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

A compressão direta é o processo da mistura física entre fármaco e excipientes submetida à compactação. Contudo, para este processo ser efetivo é necessário que a formulação tenha propriedades coesivas, boa fluidez, além de apresentar uma boa distribuição do tamanho de partículas (RAMIREZ *et al.*, 2015).

2.2 Liofilização

A produção de comprimidos pelo método de liofilização é realizada a partir de uma formulação em que os componentes estejam em solução ou suspensão, após a mistura dos componentes, a formulação é moldada em blíster com poços padronizados, adquirindo o formato do comprimido. Em seguida, prossegue-se com o congelamento e a liofilização à baixa temperatura e pressão. Os comprimidos obtidos, geralmente, apresentam alta porosidade e friabilidade, características que contribuem para rápida dissolução (RAKESH, 2010).

O método de liofilização é bem conceituado em relação à qualidade do produto final. Contudo, é considerado por Ratti (2001) oito vezes mais caro que métodos comuns de secagem visto que, necessita de uma demanda maior de tempo, energia e de equipamentos específicos (RATTI, 2001; AULTON, 2016).

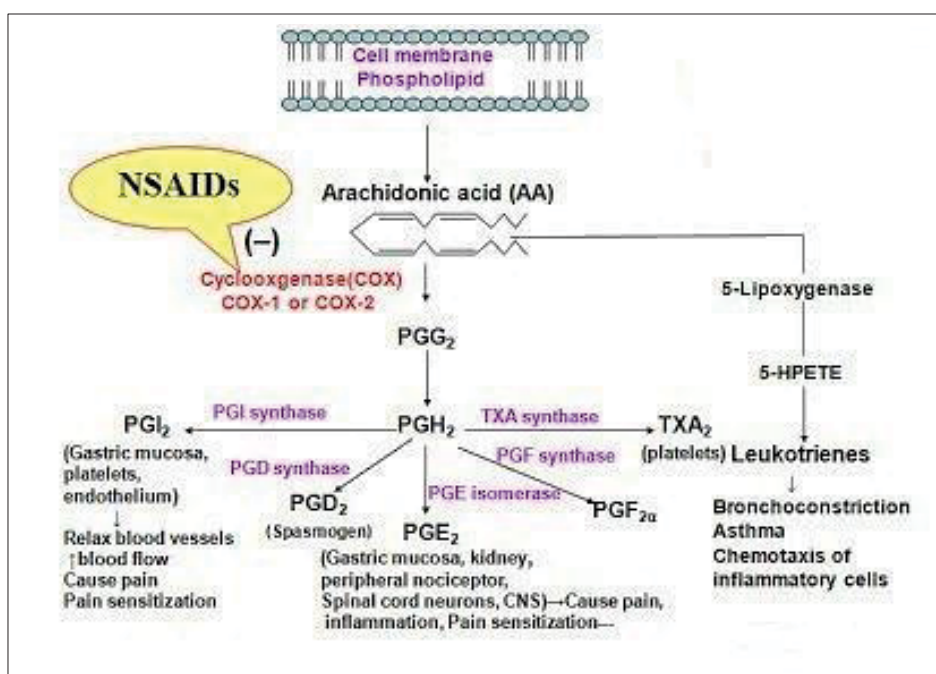
3. CETOPROFENO

3.1 Farmacodinâmica

Cetoprofeno (KTP) pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), exerce ação analgésica, anti-inflamatória e anti-térmica. Pode ser efetivo na prevenção do estímulo doloroso ou ainda, na dor pós-operatório. Atua também, no controle do processo inflamatório da artrite reumatóide e outros sintomas relacionados à doença (BELLÓ *et al.*, 2015).

A ação farmacológica do KTP, apresentada na Figura 2, é desempenhada pela inibição específica, não seletiva, das Ciclooxygenases (COX-1 e COX-2) interferindo na conversão do Ácido Araquidônico (AA) em Prostaglandinas (PGG₂). Semelhantemente, inibe enzimas Lipoxigenase diminuindo a biossíntese de Leucotrienos. Logo, o cetoprofeno é efetivo na redução dos mediadores químicos da dor e inflamação, prevenindo a liberação de enzimas lisossômicas as quais interferem na destruição do tecido em reações inflamatórias. Por isso, é indicado para tratamento de artrite reumatoide, osteoartrite e dores leves e moderadas (PALOMER *et al.*, 2002; WHODZIMIERZ *et al.*, 2004).

FIGURA 2 - MECANISMO DE AÇÃO DO CETOPROFENO



FONTE: SERVINGNATURE, HEALTHY BODY HEALTHY MINDY, 2010

3.2 Características Físico-Químicas

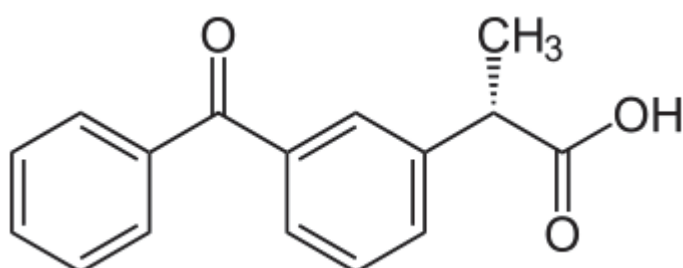
O cetoprofeno é um derivado do ácido arilpropiónico, portanto é um ácido fraco e sua estrutura química contém um átomo de carbono quiral na cadeia lateral do ácido propiónico. Quimicamente é denominado de 2-(3-benzoilfenil)-propiónico, sua fórmula estrutural encontra-se representada na Figura 3 (LEVOIN *et al.*, 2004).

Foi sintetizado em 1963 e lançado na década de 1970. Sua fórmula empírica é C₁₆H₁₄O₃, com peso molecular de 254,29 g/mol, faixa de fusão de 94 °C a 97 °C. Apresenta um pKa de 4,45 e espectro de absorção no ultravioleta na faixa de

230 nm a 350 nm, de solução a 0,0001% (p / v) em etanol, exibindo máximos de absorção em 255 nm. É um pó cristalino, branco ou quase branco, praticamente insolúvel em água (51 mg/L à 22 °C) e facilmente solúvel em acetona, etanol e cloreto de metileno (BRASIL, 2010; USP, 2017).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), KTP pertence à Classe II, ou seja, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo sua velocidade de dissolução a etapa limitante da velocidade de absorção oral (AULTON, 2016).

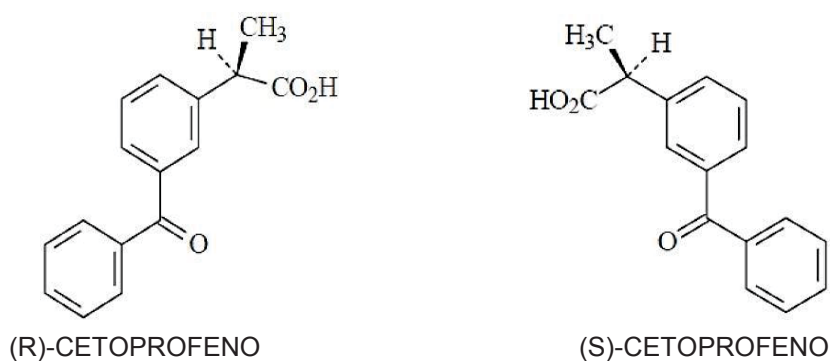
FIGURA 3 – FÓRMULA ESTRUTURAL DO CETOPROFENO



FONTE: RENÇBER, KARAVANA, ÖZYAZICI (2009)

Cetoprofeno é uma mistura racêmica de dois isômeros ópticos: (S)–Cetoprofeno e (R)–Cetoprofeno, apresentados na Figura 4. A formação destes enantiômeros é possível devido à estrutura química que apresenta um centro quiral no átomo de carbono, unindo o anel aromático à carboxila. As duas formas são ativas, porém a forma S é responsável pelos efeitos farmacológicos e farmacodinâmicos, enquanto que a R é a forma menos ativa terapeuticamente (ASENSIO *et al.*, 2007; RENÇBER *et al.*, 2009). Portanto, cetoprofeno tem sua comercialização de uma mistura racêmica (R(-) e S(+)) uma vez que *in vivo* ocorre a formação de um tio éster com acil-coenzima A (CoA), uma reação que é catalisada pelo acil-CoA sintetase. Em seguida, o enantiômero R(-) tioester sofre epimerização e forma o enantiômero S(+) e este processo de bioinversão é completado pela hidrólise de tio éster, proporcionando o efeito farmacológico (CABRÉ *et al.*, 2017).

FIGURA 4 – ENANTIÔMEROS DO CETOPROFENO



FONTE: RENÇBER, KARAVANA, ÖZYAZICI (2009)

3.3 Farmacocinética

Cetoprofeno apresenta uma rápida absorção, atingindo o pico de concentrações plasmáticas em cerca de uma hora e a maior parte desta absorção ocorre no estômago e o restante na porção superior do intestino delgado. Seu efeito farmacológico é pronunciado pelo alto grau de ligação com proteínas plasmáticas (>90%), principalmente à albumina (BELLÓ *et al.*, 2015; HILARIO *et al.*, 2006). Por meio destas, difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos, atravessa a barreira placentária e hematoencefálica (BULÁRIO ELETRÔNICO ANVISA, 2016).

Em relação à eliminação, a biotransformação do fármaco é caracterizada por dois principais processos: a hidroxilação e a conjugação com ácido glicurônico (via principal). Em um intervalo de 6 horas após a administração deste fármaco, 50 % da dose administrada é excretada na urina em sua maioria como metabólito glicuronídeo (65-85%) (BULÁRIO ELETRÔNICO ANVISA, 2016).

3.4 Medicamentos disponíveis no mercado atual

No mercado brasileiro, o cetoprofeno encontra-se comercialmente disponível em grande variedade de formas farmacêuticas, as quais estão apresentadas no Quadro 3. A indústria farmacêutica *Sanofi* é a detentora da patente do medicamento referência Profenid[®] que representa as formas de dosagem do cetoprofeno.

QUADRO 3 – FORMAS FARMACÊUTICAS DISPONÍVEIS CONTENDO CETOPROFENO

FORMA FARMACÊUTICA	CONCENTRAÇÃO	NOME COMERCIAL
Solução Oral	20mg/mL	Profenid [®] Gotas
Xarope	1mg/mL	Profenid [®] Pediátrico
Solução Injetável	50mg/mL	Profenid [®]
Supositório	100mg	Profenid [®]
Gel	25mg/g	Profenid [®] Gel
Cápsulas	50mg	Profenid [®]
Comprimidos de Desintegração Lenta	200mg	Profenid [®] Retard
Comprimido Revestido	100mg	Profenid [®]
Comprimidos de Duas camadas	150mg	Bi- Profenid [®] -
Pó Liófilo	100mg	Profenid [®]
Cápsulas com associação	200mg + 20mg	Profenid [®]

FONTE: ADAPTADO DE BULÁRIO ELETRÔNICO – ANVISA 2016

4. ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

Estudos de pré-formulação fazem parte de uma etapa importante para o desenvolvimento de formas farmacêuticas, pois neste estágio são pesquisados parâmetros que poderão influenciar na estabilidade, qualidade do produto final e na liberação efetiva do fármaco (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013). Logo, é pertinente conhecer as propriedades físicas e químicas intrínsecas do fármaco e dos excipientes tanto individualmente quanto combinados (CHAURASIA, 2016).

Neste contexto, a avaliação de alguns parâmetros como: estudo do estado sólido, estabilidade, compatibilidade no estado sólido, análise térmica, perfil de solubilidade, forma cristalina, propriedades de compactação entre outros, otimizam o processo de desenvolvimento de novos medicamentos (MORISSETTE *et al.*, 2004).

Portanto, estudos de pré-formulação são as primeiras etapas necessárias para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica. Estes estudos buscam investigar propriedades físico-químicas e farmacotécnicas tendo como objetivo a produção de formas farmacêuticas estáveis, biodisponíveis e que sejam reprodutíveis (CHAURASIA, 2016).

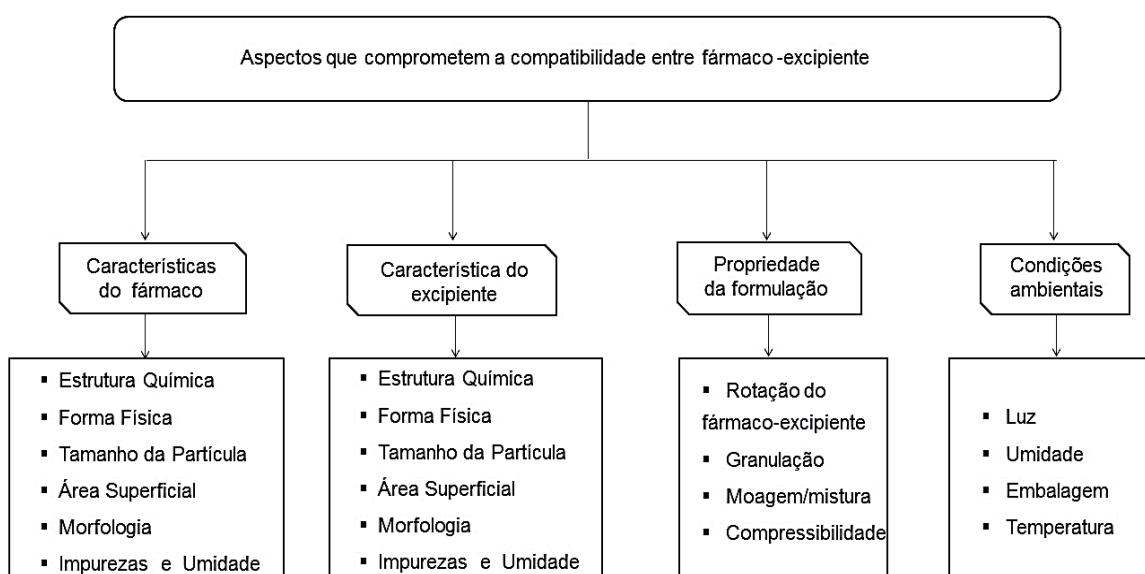
4.1 Interações entre Fármaco - Excipiente no Estado Sólido

É importante a análise da interação entre fármaco-excipiente buscando se há compatibilidade físico-química entre eles, uma vez que os excipientes devem ser inertes em relação à atividade farmacológica do princípio ativo, contudo precisam

viabilizar uma formulação estável que garanta a liberação do fármaco e, conseqüentemente, sua eficácia e segurança terapêutica (MURAKAMI, 2009).

Estudos de compatibilidade contribuem para seleção dos excipientes, na quantidade e na proporção viável para a formulação. Podem ainda, auxiliar na identificação de produtos de degradação e compreensão de algumas reações químicas (MATOS, 2012). A Figura 5 apresenta as eventuais interações que podem afetar a compatibilidade entre os componentes de uma formulação.

FIGURA 5 - FATORES A SEREM CONSIDERADOS NO ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO POR COMPROMETER A COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO-EXCIPIENTE



FONTE: ADAPTADO DE MATOS, 2012

5. PROPRIEDADES CRISTALINAS NO DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

Compostos orgânicos e inorgânicos utilizados em formulações farmacêuticas são constituídos de moléculas que podem estar “empacotadas” ou ordenadas em um arranjo específico. Este arranjo é mantido por forças (fracas) de interação do tipo ligações de hidrogênio e van der Waals e o modo em que as moléculas se estabelecem constitui um cristal. Diferentes estruturas determinam uma forma cristalina do material e podem incluir novos solvatos, hidratos e materiais não-amorfos (HEALY *et al.*, 2017).

Em relação aos cristais, estes podem se constituir de unidades estruturais localizadas em três dimensões no espaço, denominados de polimorfos.

Deste modo, polimorfos cristalinos apresentam a mesma composição química, porém, estrutura cristalina interna diferente e isso, origina propriedades físico-químicas divergentes como: densidade, dureza, compressibilidade, morfologia do cristal, propriedades de fluxo, índice de refração, ponto de fusão, entalpia de fusão, pressão de vapor, solubilidade e velocidade de dissolução (THIRUVENGADAM, VELLAISAMY, 2014).

Diante disso, o controle da forma sólida durante o desenvolvimento do produto é relevante, visto que, essas diferenças podem ter implicações na absorção e velocidade de dissolução do fármaco (AULTON, 2016).

Sendo assim, faz-se necessário à implementação da RDC 57/2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil e ressalta a necessidade da caracterização do arranjo estrutural das moléculas, particularizando as formas polimórficas (BRASIL, 2009).

5.1 Caracterização no Estado Sólido

Algumas propriedades físico-químicas de um sólido variam quando a estrutura cristalina deste é alterada, por isso, quando um fármaco ou excipiente são submetidos em um processo de produção de medicamentos, é relevante investigar as propriedades físico-químicas, uma vez que, se sofrerem alteração durante o processo de granulação por via úmida, por exemplo, a mudança da característica do estado sólido (cristalinidade) pode afetar diretamente tanto a estabilidade e qualidade produto acabado, quanto o seu comportamento biológico (BARROS DE ARAÚJO *et al.*, 2012).

Desta forma, com a crescente demanda pelo estudo de polimorfismo e caracterização do estado sólido, principalmente de fármacos durante o desenvolvimento racional de medicamentos, diversas técnicas analíticas são utilizadas para aprimorar a pesquisa crescente deste campo. A seguir, apresentam-se as principais técnicas empregadas para a caracterização de fármacos e excipientes.

5.2 Análise Térmica

A técnica de análise térmica é amplamente utilizada para verificação da decomposição e estabilidade térmica, polimorfismo, reações no estado sólido, interação fármaco-excipiente, pureza e outras propriedades dos compostos sólidos

utilizados na indústria farmacêutica (BANNACH *et al.*, 2010; IONASHIRO, CAIRES, GOMES, 2014). Este método termoanalítico abrange um conjunto de técnicas, as quais quantificam as mudanças de propriedades físicas ou químicas de uma substância, em função da temperatura e/ou tempo sob uma taxa de aquecimento programada (OZAWA, 1970). Dentre as técnicas, as mais utilizadas são: calorimetria exploratória diferencial (DSC), análise térmica diferencial (DTA) e termogravimetria (TG).

5.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Esta análise térmica tem a capacidade de fornecer informações detalhadas sobre os aspectos físicos e propriedades energéticas de uma substância de maneira, qualitativa e quantitativa de substâncias por integração da área sob a curva. A DSC mede a diferença de energia (ΔH = entalpia) fornecida a uma substância (amostra em teste) e a um material referência, em função da temperatura. Quando ocorre uma variação na quantidade de calor fornecida ao sistema em teste indica-se transformação térmica na amostra testada (IONASHIRO, CAIRES, GOMES, 2014).

Desta forma, qualquer fenômeno físico ou químico, como: transições cristalinas, fusão evaporação e sublimação, ou qualquer outra modificação na variação de entalpia, pode ser identificado pela DSC. A avaliação dos efeitos do calor nesta técnica está associada à alterações físicas e químicas da amostra como transição de fase (fusão, ebulição, sublimação, solidificação, inversão da estrutura cristalina) ou reações de desidratação, dissociação, decomposição entre outras, capazes de causar variações de calor (DENARI, CAVALHEIRO, 2016).

Trata-se de uma análise relevante por ser direta, rápida, precisa, reprodutível e por necessitar de pouco material (2 – 5 mg) para análise. Para o desenvolvimento de medicamentos, é utilizada para materiais polimórficos, pois é capaz de identificar medidas de ponto de fusão, transformações de fase, caracterização de hidratos e sistemas solvatados, assim como na previsão de estabilidade de compostos (AULTON, 2016).

Além das aplicações já descritas, é possível também avaliar a pureza de uma substância por DSC e a principal vantagem é que esta técnica termoanalítica não exige um padrão de referência correspondente, requer menos tempo (normalmente menos de uma hora) e utiliza uma amostra muito limitada (~1 a 5 mg) (MATHKAR *et*

al., 2009). Também, com o intuito de verificar a compatibilidade entre fármaco e excipiente durante um estudo de pré-formulação, por exemplo, a técnica de DSC é muito efetiva. Entretanto a interpretação dos resultados da DSC nem sempre é fácil por isso, os resultados devem ser confirmados por algumas técnicas complementares, como FTIR, microscopia, difração de raio-X evitando assim, equívocos no estudo (MORA, CIRRI, MURA, 2006).

5.2.2 Termogravimetria (TG)

A análise termogravimétrica (TG) auxilia na determinação de reações de decomposição (perda de massa pela temperatura) e na análise de estabilidade térmica. A partir da reação de decomposição estabelecida pela TG, é possível obter a curva termogravimétrica derivada (DTG) (DENARI, CAVALHEIRO, 2016).

Para investigação de estabilidade do material, pode ser utilizado o método de cinética o qual pode ser isotérmico (razão de aquecimento fixa) ou não-isotérmico (razão de aquecimento crescente).

O processo de perda de massa que ocorre na TG ocorre através de fenômenos físicos de: desidratação, vaporização, absorção, sublimação, adsorção e dessorção. Também, pode ocorrer por fenômenos químicos de: quimiossorção, dessolvatação, decomposição, degradação oxidativa, degradação redutiva, reações em estado sólido (IONASHIRO, CAIRES, GOMES, 2014).

5.3 ANÁLISES DE ESPECTROSCOPIA E MICROSCOPIA

5.3.1 Refletância Difusa de Transformação de Infravermelho de Fourier (DRIFT)

A espectroscopia em Infravermelho (IR) está baseada na interação da radiação infravermelha com a amostra em um campo elétrico oscilante da vibração molecular e da radiação incidente. No espectro eletromagnético, a radiação infravermelha está situada entre o visível e micro-ondas, ou seja, a faixa está situada na região de 4000 a 400 cm^{-1} (LARKIN, 2017).

A reflexão difusa é principalmente utilizada em amostras sólidas pulverizadas, sua aplicação prática ocorre em equipamentos que operam na região do infravermelho próximo (CHEN *et al.*, 2015).

Entre os anos 70 e 80, o IR foi otimizado pelo acoplamento de acessórios de reflexão difusa com espectrômetros interferométricos com transformada de Fourier. E assim, a técnica ficou conhecida pela sigla DRIFT, *Diffuse Reflection Infrared Fourier Transform Spectroscopy* (LARKIN, 2017).

A reflexão difusa é observada quando uma luz incide em uma amostra e reflete gerando informações espectrais. O caminho percorrido pela luz no interior da amostra pode ser considerado aleatório devido a múltiplas reflexões, após percorrer o interior de algumas partículas. Desta forma, a luz refletida pode ser atenuada por absorção e o espectro resultante é similar ao obtido através da técnica no infravermelho por transmissão utilizando KBr. Uma importante diferença entre a transmissão e a reflexão é o caminho óptico percorrido pela luz. Na transmissão o caminho óptico é constante para todo comprimento de onda, enquanto que na reflexão o caminho óptico pode ser variável (FERRÃO *et al.*, 2004).

5.3.2 RAMAN

A espectroscopia de Raman é uma técnica analítica complementar a espectroscopia de Infravermelho, no âmbito de identificação sobre a amostra analisada. Para obter um espectro de Raman é necessário que o laser, correspondente ao comprimento de onda, incida na amostra refletindo a luz a qual será quantificada pelo equipamento.

Esta técnica está baseada na detecção de luz espalhada inelasticamente, ou seja, uma colisão inelástica entre o fóton incidente (radiação monocromática) e a molécula. Este processo pode levar a um aumento no estado da energia vibracional (linhas de Stokes) ou, a perda de energia (linha de anti-Stokes) gerando uma diferença entre a radiação incidente e a radiação dispersa construindo o espectro vibracional de interesse correspondente às bandas de absorção dos componentes químicos da amostra. Geralmente, utiliza luz visível de comprimento de onda conhecido, cuja frequência é muito maior do que das vibrações dos átomos (PENCE, JANSEN, 2016).

A técnica de Raman pode ser aplicada em amostras biológicas, compostos orgânicos, minerais entre outros. De modo geral, o espectro é gerado rapidamente durante a análise gerando informações sobre os tipos de ligações que compõe a rede cristalina da amostra. Contudo, isso depende da natureza do material uma vez, que algumas amostras apresentam uma fluorescência muito intensa que pode

interferir no espectro do efeito Raman (HINRICHS, VASCONCELLOS, 2014; JERMYN *et al.*, 2016).

5.3.3 Difração de Raio X (DRX)

Difração de Raio X, é uma das técnicas mais disseminadas para identificação de substâncias, caracterização da estrutura de materiais, identificação de fase, análise de controle de qualidade e caracterização de materiais policristalinos, visto que fornece resultados qualitativos e quantitativos (BARTOLOMEI *et al.*, 2007)

Esta técnica baseia-se na dispersão de radiação eletromagnética, a qual possui altas energias e comprimentos de onda curtos e da ordem dos espaçamentos atômicos nos sólidos. Desta forma, quando um feixe de raios-X incide na amostra (material sólido), uma fração será dispersa em todas as direções pelos elétrons, que estão relacionados a cada átomo ou íon que esteja na trajetória do feixe, determinando assim, a estrutura intrínseca do cristal de acordo com o ângulo que foi desviado na análise. Quando a dispersão do feixe tem o mesmo comprimento de onda do feixe incidente, a interferência é construtiva e satisfaz a Lei de Bragg a qual, expressa uma relação matemática em relação a este desvio (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2003; SNELLINGS *et al.*, 2010).

Os feixes difratados são quantificados estabelecendo difratogramas, os quais inferem quanto as propriedades fundamentais dos materiais no estado cristalino, bem como das características da unidade celular do cristal e sua simetria. Estes difratogramas apresentam-se no formato de picos, com o propósito de identificação de fases cristalinas (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2003).

5.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura

Microscopia eletrônica de varredura (MEV) permite a identificação da morfologia e informações acerca das formas dos cristais, ou seja, os hábitos das estruturas cristalinas. Também, possibilita uma avaliação qualitativa e quantitativa de cristais através da observação da homogeneidade e determinação do tamanho e forma das partículas (MURAKAMI, 2009).

O princípio de funcionamento de um microscópio eletrônico de varredura, consiste na incidência de um pequeno feixe de elétrons sobre a amostra, transmitindo o sinal do detector para uma tela catódica onde, a varredura está sincronizada com aquele feixe incidente. A dimensão da imagem depende da

energia com que estes feixes atingem o detector. As amostras são analisadas em modo de baixo vácuo e requerem um pré-tratamento de metalização (DEDAVID, GOME, MACHADO, 2007).

A imagem gerada a partir do sinal captado na varredura eletrônica de uma superfície pode apresentar diferentes características, uma vez que a imagem resulta da amplificação de um sinal obtido de uma interação entre o feixe eletrônico e o material da amostra. Este sinal pode apresentar níveis elevados de magnificação auxiliando na caracterização de materiais polimórficos e solvatos (BRITTAİN, 2001).

6. CONTROLE DE QUALIDADE

Durante a produção do medicamento, procedimentos operacionais padrões e controles de processos precisam ser estabelecidos. Por esse motivo, para efetivar o processo de produção e a garantia da qualidade deste, a ANVISA dispõe requisitos sobre as boas práticas de fabricação na RDC nº 17 de 2010 (BRASIL, 2010).

Em relação aos testes no produto acabado, estes devem cumprir alguns critérios preconizados pelos compêndios oficiais, no caso do Brasil, é a Farmacopéia Brasileira 5ª edição (BRASIL, 2010).

Os métodos utilizados envolvem desde a análise da matéria-prima até a quantificação do teor do fármaco no medicamento. Dentre os testes para avaliação da qualidade, tem-se: peso médio, dissolução, desintegração, dureza, friabilidade, doseamento, teste de esterilidade, teste de pirogênio e contagem microbiana (BRASIL, 2010).

7. VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA E ESTUDO DE DISSOLUÇÃO

O desenvolvimento de métodos, no âmbito da indústria farmacêutica é relevante visto que, estes possibilitam quantificar fármacos em matérias-primas e garantir a qualidade dos produtos desenvolvidos. Para o delineamento de metodologias analíticas, é importante considerar alguns fatores dentre os quais: custo, tempo, disponibilidade de equipamentos e reagentes, o fármaco a ser analisado bem como, suas características físico-químicas, quantidade de amostra e a finalidade da análise. Após estabelecer um método padronizado, deve-se apresentar através de dados experimentais que a validação da metodologia analítica é adequada aos objetivos a que se destina, a fim de se obter resultados confiáveis,

reprodutíveis e que possam ser satisfatoriamente interpretados (CHAN, 2011; SILVA, 2012).

Tendo em vista a padronização das etapas para delinear a validação de metodologias analíticas, órgãos oficiais como a ANVISA, compêndios oficiais, por exemplo, a Farmacopéia Americana (USP) e também a *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), estabelecem os parâmetros e os valores para aceitação do método.

Dentre as resoluções em vigência para a validação de métodos analíticos tem-se: a RDC nº166, de 24 de julho de 2017, a orientação tripartite harmonizada (ICH) e a USP 40–NF 35 (ICH, 2005; BRASIL, 2017; USP, 2017).

Além de uma metodologia válida para análise do fármaco, o desenvolvimento de novos medicamentos também requer o estudo de dissolução para presumir o comportamento do fármaco *in vivo*. Desta forma, a ANVISA estabelece a RDC ° 31, de 11 de agosto de 2010 que dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo e também a Farmacopéia Americana (USP 38–NF 33 suplemento 11) que disponibiliza informações gerais sobre desenvolvimento e validação dos procedimentos de dissolução (BRASIL, 2010; USP, 2015).

CAPÍTULO I

ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPONENTES DAS FORMULAÇÕES PARA PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Publicação Científica: Physical-chemical Characterization Studies of
Ketoprofen for Orodispersible tablets

DOI: 10.1007/s10973-018-7195-x

Revista: Journal of Thermal Analysis and Calorimetry

O conteúdo do Capítulo I estava integrado na versão completa da dissertação defendida, no intervalo compreendido entre as páginas: 24 à 49. Entretanto, este foi suprimido por tratar-se de um manuscrito aceito para publicação em periódico científico no mês de março/2018.

O trabalho científico publicado é referente à caracterização físico-química do cetoprofeno e dos excipientes, por meio das técnicas termoanalíticas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) analisando pureza e compatibilidade entre fármaco e excipiente. Também, Termogravimetria (TGA) verificando a estabilidade do cetoprofeno e análises complementares de espectroscopia (DRIFT, RAMAN e DR-X) e de Microscopia Eletrônica de Varredura.

O objetivo do trabalho é caracterizar o estado sólido tanto do cetoprofeno quanto dos excipientes viabilizando deste modo, formulações para produzir comprimidos orodispersíveis pelos métodos de compressão e liofilização contendo cetoprofeno.

Journal of Thermal Analysis and Calorimetry
<https://doi.org/10.1007/s10973-018-7195-x>



Physical–chemical characterization studies of ketoprofen for orodispersible tablets

Laiane J. Oliveira¹ · Nayana C. F. Stofella¹ · Andressa Veiga¹ · Suélyn Féderle¹ · Maria da Graça T. Toledo¹ · Larissa S. Bernardi² · Paulo R. Oliveira² · Marco Aurélio S. Carvalho Filho³ · Itamar F. Andrezza¹ · Fábio S. Murakami¹

Received: 14 November 2017 / Accepted: 11 March 2018
 © Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2018

Abstract

The development of orodispersible tablets containing ketoprofen (KTP) offers versatility in administration to patients with swallowing difficulties. The rational development of a medication requires characterization studies for the solid state of the active ingredient and compatibility with excipients to thus ensure a high-quality, safe and effective pharmaceutical form. Therefore, compatibility studies were performed by differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetry/derivative thermogravimetry (TG/DTG), spectroscopy techniques (DRIFT, DRX, Raman), and morphological analysis by scanning electron microscopy in order to obtain thermal characterization of the drug. The DSC curve demonstrated an endothermic, symmetrical and evident fusion event ($T_{\text{peak}} = 96.37 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = -120.92 \text{ J g}^{-1}$) and the TG/DTG curve showed mass loss of $\Delta m = 92.45\%$ relative decomposition. For stability analysis, the non-isothermal kinetic study was carried out. The granulate KTP showed higher $E_a = 77.30 \pm 0.25 \text{ kJ mol}^{-1}$, hence being more stable than pure KTP ($E_a = 54.69 \pm 1.53 \text{ kJ mol}^{-1}$). Regarding the compatibility study, a displacement of the drug's melting point to lower temperatures was observed. However, a more significant interaction was evident with magnesium stearate. Further studies were performed using spectroscopic techniques of DRIFT, Raman, X-ray diffraction and by scanning electron microscopy, which demonstrated that there was no change in physicochemical properties of pure KTP. Therefore, through this study it is possible to produce orodispersible tablets by compression and freeze-drying methods containing ketoprofen.

Keywords Ketoprofen · Orodispersible tablets · Kinetics analysis · Compatibility studies · Solid-state interactions

CAPÍTULO II

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR ESPECTROFOTOMETRIA UV-Vis, PARA DOSEAMENTO E ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DO CETOPROFENO EM COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS.

Destinado à Publicação Científica no periódico: *International Journal of Analytical Chemistry*

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de um novo medicamento requer também a demonstração da qualidade, eficácia e segurança, além das etapas de elaboração de formulações. Estas características são estabelecidas por meio da validação de métodos visando cumprir os padrões estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, quais sejam: especificidade, linearidade, limites de quantificação e detecção, precisão, exatidão e robustez (BRASIL, 2017). Portanto, validar uma metodologia é demonstrar que o método analítico em questão apresenta resultados reprodutíveis, confiáveis e adequados aos fins a que foram propostos (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

O cetoprofeno é um anti-inflamatório não estereoidal amplamente prescrito para o início do tratamento da artrite reumatóide, para a analgesia pós-operatória e também atua como antitérmico (WHODZIMIERZ, 2004). Este princípio ativo está disponível em diversas formas farmacêuticas, desde comprimidos até soluções injetáveis. É um fármaco praticamente insolúvel em água (51 mg L^{-1} à $22 \text{ }^\circ\text{C}$), facilmente solúvel em acetona, etanol e cloreto de metileno, apresenta relativa estabilidade térmica ($94 \text{ }^\circ\text{C}$ a $97 \text{ }^\circ\text{C}$), e é muito permeável (Classe II - SCB). Apresenta pKa de 5,94 em metanol-água (3:1), e espectro de absorção no ultravioleta entre 230 nm e 350 nm (BRASIL, 2010; USP, 2017).

A literatura apresenta vários métodos analíticos para quantificação de cetoprofeno como: cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) no plasma e em comprimidos (WONG, YEH, WANG, 1992), no sangue (MOORE, TEBBETT, 1987), seus enantiômeros no plasma e na urina (PALYLYK, JAMALI, 1991), espectrofotometria em forma farmacêutica gel (BLANCO *et al.*, 1997), polarografia (EMARA, ALI, MAALI, 1994) e eletroforese de capilar (FRIEDBERG, SHIHABI, 1997).

O método de doseamento e o ensaio de dissolução de cetoprofeno estão estabelecidos na Farmacopeia Americana (USP 40) para cápsulas contendo 50 mg de KTP, o doseamento é realizado por cromatografia de alta eficiência e a dissolução por espectrofotometria UV-Vis (USP, 2017).

Sendo assim este capítulo tem por objetivo apresentar o delineamento da validação de metodologias analíticas para ensaio de doseamento e estudo da dissolução de cetoprofeno em comprimidos orodispersíveis (COD), através da técnica de espectrometria UV-vis.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Validação de Metodologia para Ensaio de Doseamento de COD

A metodologia para quantificação de cetoprofeno nos comprimidos orodispersíveis produzidos foi desenvolvida utilizando Espectrofotômetro UV/Vis-1800 (Shimadzu) em comprimento de onda 260 nm.

O método de espectrofotometria ultravioleta, foi utilizado nas determinações analíticas, por se tratar de uma técnica rápida, confiável, barata (por não utilizar grandes quantidades de solvente) e acessível em relação a disponibilidade do equipamento.

2.1.1 Preparo das Soluções

2.1.1.1 Solução Tampão

Como solução para diluição das amostras, utilizou-se o tampão fosfato pH 6,8, conforme descrito na Farmacopeia Americana, que estabelece a mistura de 50 mL de solução de fosfato de potássio monobásico 0,2 M com 22,4 mL de solução de hidróxido de sódio 0,2 M, completando com água para 200 mL. O pH da solução foi verificado pelo medidor de pH mPA-2010 (Tecnoyon) e a correção foi realizada com solução de NaOH 0,2 M (USP, 2015).

2.1.1.2 Solução Padrão de Cetoprofeno – 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$

A Solução Padrão foi obtida utilizando padrão secundário de cetoprofeno (Fragon, Guarulhos-SP/ Batch: 15073789A), com teor declarado pelo fornecedor de 99,32%.

Preparou-se a solução em balão volumétrico de 100 mL, adicionando-se 50 mg de cetoprofeno, 1 mL de Etanol absoluto (Vetec) e completando-se o volume com tampão fosfato pH 6,8. Em seguida, levou-se para o banho de ultrassom (Kondortech- CD-4860 – 35 Hz) sem aquecimento, por cinco minutos para completa solubilização do fármaco.

A solução trabalho, posteriormente foi diluída para concentração de 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$ em tampão fosfato pH 6,8.

2.1.1.3 Soluções Amostra – 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$

Para o preparo destas soluções foram utilizados 10 COD obtidos por compressão e 10 por liofilização. Estes, foram triturados a pó e apenas uma porção equivalente ao conteúdo de um comprimido (100 mg para compressão, 150 mg para liofilização) foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, adicionando 1 mL de etanol, completando o volume com tampão fosfato pH 6,8.

A solução amostra foi diluída em concentração adequada (500 $\mu\text{g mL}^{-1}$), conforme a finalidade em tampão fosfato pH 6,8.

2.1.2 Validação da Metodologia Analítica

O método analítico foi validado de acordo com ICH Q2 (R1) e RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, avaliando-se os seguintes parâmetros: especificidade, linearidade, limites de quantificação e detecção, precisão, exatidão e robustez, os quais são necessários para verificar a confiabilidade dos resultados determinados para a quantificação de cetoprofeno em comprimidos orodispersíveis produzidos por compressão e por liofilização (ICH, 2005; BRASIL, 2017).

2.1.2.1 Especificidade

A especificidade foi realizada com o propósito de comprovar a capacidade do método em quantificar o cetoprofeno em meio a outros componentes da formulação. Desta forma, para avaliar este parâmetro, as soluções amostra e a solução padrão, na concentração de 8 $\mu\text{g mL}^{-1}$, foram submetidas a varredura de 230 nm à 350 nm em espectrofotômetro UV-vis.

2.1.2.2 Linearidade

Este parâmetro é determinado para demonstrar a capacidade do método em obter respostas analíticas diretamente proporcionais a concentração do KTP em COD (BRASIL, 2017).

Para determinar a linearidade, três curvas de calibração foram construídas, a partir da análise de sete concentrações de cetoprofeno (2, 4, 6, 8, 10, 12 e 14 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Estas concentrações foram obtidas a partir de diluições da solução padrão de KTP em tampão fosfato pH 6,8. Para cada curva, as leituras foram realizadas em triplicata e determinadas por espectrofotômetro UV-vis.

2.1.2.3 Limites de Detecção e Quantificação

Os limites de quantificação (LQ) e detecção (LD) apresentam a concentração mais baixa em que o analito pode ser quantificado e detectado respectivamente sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2017).

Estes parâmetros foram determinados através da inclinação da curva de calibração (IC_a) e do desvio padrão (DP_b) dos interceptos destas curvas realizadas em triplicata na determinação da linearidade, utilizando as equações 1 e 2 (ICH, 2005)

$$LQ = \left(\frac{DP_b \times 10}{IC_a} \right) \quad \text{Equação 1}$$

$$LD = \left(\frac{DP_b \times 3}{IC_a} \right) \quad \text{Equação 2}$$

Onde:

DP_b representa o desvio padrão dos interceptos obtidos da curva de calibração.

IC_a representa a inclinação obtida da curva de calibração.

2.1.2.4 Precisão

É relevante avaliar a precisão para verificar o grau de concordância entre os resultados de ensaios independentes e a repetibilidade do método nas mesmas condições experimentais (INMETRO, 2007).

Os ensaios para avaliar este parâmetro foram realizados a partir de seis amostras, de cada formulação, preparadas igualmente através da diluição da solução padrão ($500 \mu\text{g mL}^{-1}$), em tampão fosfato pH 6,8, obtendo-se a concentração de $8 \mu\text{g mL}^{-1}$. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-vis, em 260 nm pelo método fotométrico.

Para analisar a precisão do método analítico, os ensaios foram realizados em dois níveis: repetibilidade do método e precisão intermediária. Os resultados foram analisados estatisticamente por análise de variância (ANOVA) e foi estabelecido desvio padrão relativo (DPR) $\leq 5\%$ como o critério de aceitação para validar o ensaio de precisão (BRASIL, 2017).

2.1.2.5 Exatidão

Este parâmetro foi avaliado pelo ensaio de recuperação a partir três determinações, em triplicata, dentro do intervalo linear do método (BRASIL, 2017).

O ensaio da exatidão foi realizado pela adição da solução padrão a uma solução placebo contendo os excipientes das formulações respectivas ao método de produção. As análises foram realizadas nas concentrações previamente determinadas de $6,4 \mu\text{g mL}^{-1}$, $8 \mu\text{g mL}^{-1}$, $9,6 \mu\text{g mL}^{-1}$, correspondentes a 80%, 100% e 120% respectivamente e as leituras em espectrofotômetro (260 nm).

Os coeficientes de variação das leituras foram determinados em triplicata e as porcentagens de recuperação ($R\%$) de acordo com a Equação 3. Estes valores foram avaliados estatisticamente por ANOVA (BRASIL, 2017).

$$R\% = \left(\frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{Concentração Teórica}} \right) \times 100 \quad \text{Equação 3}$$

2.1.2.6 Robustez

A avaliação da robustez demonstra a capacidade do método em resistir a pequenas variações nas condições analíticas. Para ser válido, o teste deve apresentar os mesmos resultados frente a modificações controladas nas condições experimentais estabelecidas, ou seja, os resultados não podem ter diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) (BRASIL, 2017).

As condições experimentais modificadas foram o pH, $6,8 \pm 4$, da solução tampão e o comprimento de onda, $260 \text{ nm} \pm 2$, utilizado para leitura das amostras em espectrofotômetro UV-vis.

Os resultados foram avaliados estatisticamente por ANOVA.

2.2 Validação da Metodologia para Estudo de Dissolução de COD

O estudo de dissolução para avaliar a liberação de cetoprofeno, em COD por compressão e liofilização, foi realizado em Dissolutor SR6 (Hanson Research).

Foram utilizadas condições *sink* para realização do estudo de dissolução, nas quais a concentração do meio de dissolução não se aproxime da condição de saturação, evitando assim que tenha uma velocidade de dissolução lenta. Sendo assim, a quantidade de solvente utilizada, não foi inferior à 3 vezes o volume total de meio para se obter uma solução de fármaco saturada, utilizando elevadas concentrações de surfactante e um grande volume de meio (ABDOU, 1989). Deste modo, foram determinadas as seguintes condições experimentais: aparato II (pás), velocidade de agitação de 100 rpm, com 1000 mL de meio de dissolução: saliva simulada pH 7.2 com 1% de lauril éter sulfato de sódio (LESS) e temperatura média

de 37 °C ± 0.5, retirando-se amostras de 20 mL com reposição de meio. As alíquotas de 20 mL foram filtradas em papel quantitativo, Ø 18 mm, e diluídas para 25 mL em balões volumétricos e então quantificadas em espectrofotômetro UV-Vis (Shimadzu UV-1800) à 260 nm.

2.2.1 Preparo do Meio de Dissolução

O meio de dissolução utilizado foi a solução de saliva simulada pH 7,2, com adição de 1% de LESS, cuja composição foi de: 1,2 g de cloreto de sódio, 1,36 g de fosfato de potássio monobásico e 1,732 g de fosfato de sódio, 1% de LESS, água purificada q.s.p 2 L e solução de hidróxido de sódio 0,1M para correção do pH .

2.2.2 Preparo da Solução Padrão – 500 µg mL⁻¹

A Solução Padrão foi obtida utilizando padrão secundário de cetoprofeno (Fragon, Guarulhos-SP/ Batch: 15073789A), com teor declarado pelo fornecedor de 99,32%.

O preparo da solução foi em balão volumétrico de 100 mL, adicionando 50 mg de Cetoprofeno, completando o volume com o meio de dissolução e em seguida foi levada para o banho de Ultrassom (Kondortech- CD-4860 – 35 Hz) por cinco minutos para completa solubilização do fármaco.

2.2.3 Validação de Metodologia Analítica

A metodologia analítica para o ensaio de dissolução foi validada de acordo com o preconizado pelo ICH e pela RDC nº166, através dos ensaios de especificidade, linearidade, limite de quantificação, limite de detecção, precisão, exatidão e robustez (ICH, 2005; FDA, 2015; BRASIL, 2017).

2.2.3.1 Especificidade

O parâmetro de especificidade foi realizado através de uma varredura na faixa de 230 nm - 350 nm, em espectrofotômetro UV-vis, para confirmar a capacidade do método em quantificar o cetoprofeno frente a outros componentes das formulações (BRASIL, 2017).

O ensaio foi realizado a partir da pesagem dos excipientes em quantidades proporcionais para um comprimido. Estes, foram adicionados a três cubas, contendo

1000 mL de meio de dissolução juntamente com as diluições da solução padrão ($8 \mu\text{g mL}^{-1}$), submetidos a rotação de 100 rpm. As alíquotas foram retiradas aos 5 minutos de ensaio e as leituras foram realizadas em espectrofotômetro UV-Vis.

2.2.3.2 Linearidade

A linearidade foi avaliada a partir da construção de três curvas com diferentes concentrações provenientes da diluição da solução padrão (2, 4, 6, 8, 10, 12 e $14 \mu\text{g mL}^{-1}$), que compreendem a menor e a maior concentração que se presumia encontrar na liberação de cetoprofeno durante o estudo de dissolução (USP, 2015).

Os resultados que avaliam este parâmetro foram determinados por análise estatística (ANOVA) por regressão linear.

2.2.3.3 Limites de Detecção e Quantificação

Os Limites de Quantificação (LQ) e Detecção (LD) foram determinados por meio da média da inclinação da reta e do desvio padrão dos interceptos, definidos a partir das curvas de concentração obtidas em triplicatas, para avaliar a linearidade (ICH, 2005). Conforme as Equações 1 e 2 apresentadas anteriormente para validação do ensaio de doseamento (pág 56).

2.2.3.4 Precisão

A precisão intermediária do método analítico foi avaliada a partir do ensaio de dissolução de seis ($n= 6$) COD obtidos pelo respectivo método de produção. As análises foram realizadas em dois dias e entre dois analistas nas mesmas condições experimentais.

As alíquotas para amostragem foram retiradas após 5 minutos para os COD por compressão e após 12 minutos para os COD por liofilização, estes tempos foram determinados visto apresentaram porcentagem de dissolução do KTP $> 85\%$ (USP 2015). As amostras foram filtradas e diluídas em meio de dissolução e em seguida foram realizadas as leituras das absorbâncias em espectrofotômetro UV-vis à 260nm.

Os critérios utilizados para considerar o método preciso a partir dos resultados determinados foram: $\text{DPR} \leq 5\%$ e ausência de diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$) através de análise estatística de variância (ANOVA).

2.2.3.5 Exatidão

A exatidão do método foi determinada a partir da leitura das absorvâncias das soluções padrão em adição a todos os excipientes em três cubas de dissolução, sendo que, cada cuba corresponde às concentrações de $6,4 \mu\text{g mL}^{-1}$, $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $9,6 \mu\text{g mL}^{-1}$ respectivas às porcentagens de recuperação de 80%, 100% e 120%.

As leituras foram realizadas em triplicata e os resultados calculados em porcentagem de recuperação, conforme a Equação 3, apresentada anteriormente.

O método de dissolução é considerado exato, apenas se apresentar resultados com coeficiente de variação $\leq 5\%$ e porcentagens de recuperação entre 95 e 105% em relação ao teor de cetoprofeno dissolvido (USP, 2015).

2.2.3.6 Robustez

Este parâmetro avalia o desempenho do método frente a pequenas mudanças nas condições experimentais e para o método ser considerado robusto, essas mudanças não podem apresentar resultados estatisticamente significativos ($p > 0,05$) em relação ao teor declarado do analito (BRASIL, 2017).

As modificações para avaliar a robustez do método de dissolução, foram: pH 7,0, pH 7,2 e pH 7,4 e comprimento de onda 258nm, 260nm e 262 nm. Para cada condição, foram utilizadas três cubas, com tempo de amostragem de 5 minutos para COD por compressão e 12 minutos para COD por liofilização, sendo coletadas alíquotas de 20 mL que foram filtradas, diluídas e em seguida tiveram suas absorvâncias determinadas através de leituras espectrofotométricas em triplicata.

Os resultados foram comparados estatisticamente a partir da análise de variância (ANOVA) verificando se as modificações interferem significativamente ($p > 0,05$) nos resultados.

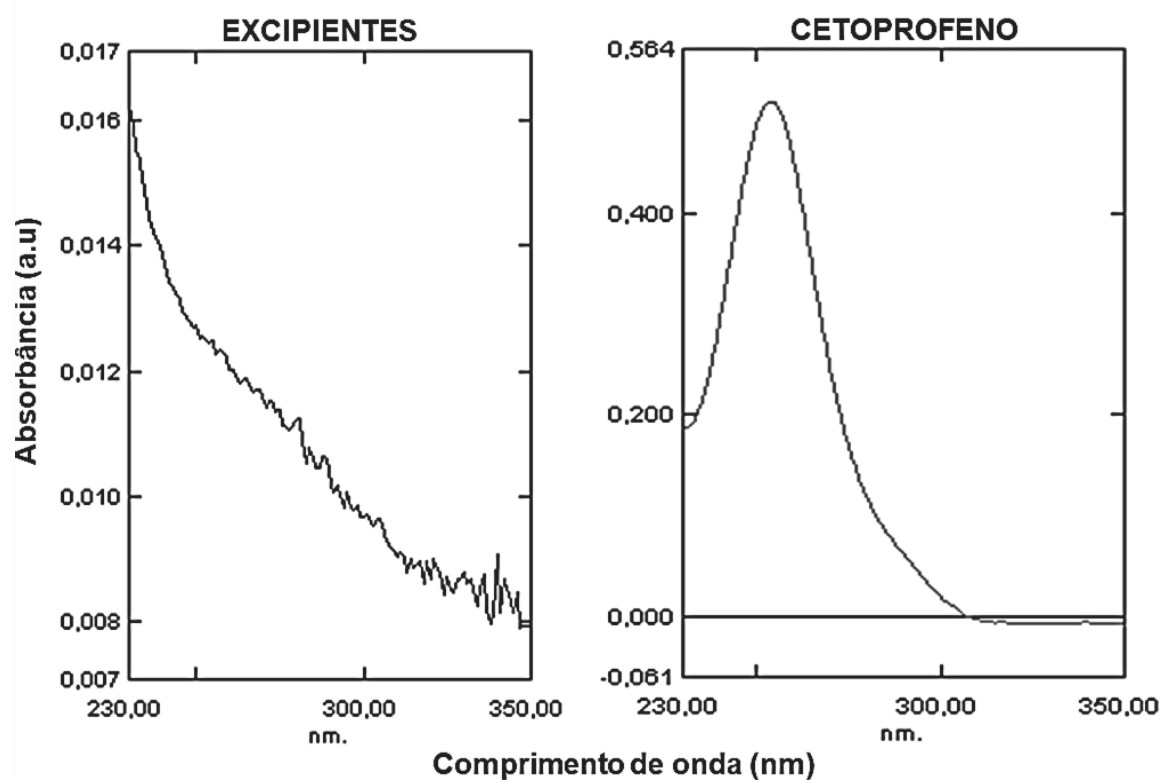
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Doseamento

3.1.1 Validação de Metodologia analítica

De acordo com a Figura 1, o método demonstrou especificidade para o cetoprofeno frente aos excipientes das formulações visto que, apenas o fármaco apresentou absorção na faixa de varredura estabelecida (230 - 350 nm).

FIGURA 1 – DETERMINAÇÃO DA ESPECIFICIDADE DO MÉTODO DE DOSEAMENTO



Em relação aos parâmetros de linearidade, limite de quantificação (LQ) e limite de detecção (LD) do método, os resultados médios estão apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 – RESULTADOS DA LINEARIDADE E DOS LIMITES DE QUANTIFICAÇÃO (LQ) E DETECÇÃO (LD) DO MÉTODO.

Faixa da linearidade ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Absorbâncias (u.a) (média \pm DP)*	
	Compressão	Liofilização
2	0,111 \pm 0,008	0,112 \pm 0,001
4	0,240 \pm 0,004	0,248 \pm 0,01
6	0,375 \pm 0,0003	0,386 \pm 0,01
8	0,517 \pm 0,006	0,523 \pm 0,002
10	0,653 \pm 0,009	0,663 \pm 0,01
12	0,771 \pm 0,019	0,805 \pm 0,005
14	0,911 \pm 0,014	0,936 \pm 0,01
Equação	y= 0,0671 x – 0,0241	y= 0,0690 x – 0,0271
r²	0,9998	0,9999
LD	2,67 $\mu\text{g mL}^{-1}$	2,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$
LQ	8,11 $\mu\text{g mL}^{-1}$	5,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$

*Média (u.a) \pm Desvio Padrão (n = 3)

A partir da análise dos resultados obtidos, o método mostrou-se linear, apresentando coeficientes de correlação de 0,9998 para COD obtidos por compressão e 0,9999 para COD obtidos por liofilização.

Os limites de quantificação e de detecção apresentaram uma pequena diferença entre as técnicas de obtenção dos COD, porém estão de acordo com a linearidade da respectiva técnica e dentro das concentrações que compõe a curva de calibração, ou seja, LD: 2,67 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para compressão e 2,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para liofilização e LQ: 8,11 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para compressão e 5,9 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para liofilização.

Em relação à repetibilidade do método, os testes foram avaliados a partir de 6 comprimidos de cada formulação, cujo analito corresponde teoricamente a concentração 8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ (100%). Os resultados estão apresentados nas Tabelas 2 e 3.

TABELA 2 – RESULTADOS DA PRECISÃO NA QUANTIFICAÇÃO DE CETOPROFENO EM COD POR COMPRESSÃO.

COMPRESSÃO				
Parâmetro	Amostra	Concentração ± DP *	Teor ± DP **	DPR(%)^a
Entre analistas	1	8,42 ± 0,01	103,83 ± 1,49	1,17
	2	8,31 ± 0,12	105,25 ± 0,13	
Interdias	1	8,34 ± 0,04	104,21 ± 0,55	1,27
	2	8,19 ± 0,05	102,35 ± 0,57	
Repetibilidade	1-6	8,30 ± 0,09	103,70 ± 1,17	1,14

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) ± Desvio Padrão ($n=6$)**Média do Teor (%) ± Desvio Padrão ($n=6$)^aDesvio Padrão Relativo**TABELA 3** – RESULTADOS DA PRECISÃO NA QUANTIFICAÇÃO DE CETOPROFENO EM COD POR LIOFILIZAÇÃO.

LIOFILIZAÇÃO				
Parâmetro	Amostra	Concentração ± DP *	Teor ± DP **	DPR(%)^a
Entre analistas	1	8,19 ± 0,46	102,43 ± 0,46	0,540
	2	8,25 ± 0,48	103,10 ± 0,48	
Interdias	1	8,12 ± 0,06	101,56 ± 0,77	0,32
	2	8,09 ± 0,07	101,11 ± 0,87	
Repetibilidade	1-6	8,14 ± 0,069	101,81 ± 0,86	0,843

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) ± Desvio Padrão ($n=6$)**Média do Teor (%) ± Desvio Padrão ($n=6$)^aDesvio Padrão Relativo

A precisão intermediária obtida para os comprimidos por compressão, apresentou um DPR% de 1,27% e para liofilização foi de 0,32%. Já entre analistas, o desvio padrão relativo foi de 1,17% para compressão e 0,54% para liofilização. Por esse motivo o método mostrou-se preciso, uma vez que apresentou DPR < 5% de acordo com o especificado e teores entre 95% - 105% (ICH, 2005).

Em relação à análise de variância, os valores do teor (%) de KTP em COD por compressão não mostraram diferença estatística, uma vez que $F_{\text{calculado}} = 0,211 < F_{\text{tabelado}} = 3,682$, o mesmo aconteceu com COD por liofilização $F_c = 1,6271 < F_t = 3,682$. Sendo assim, os resultados de quantificação do fármaco não apresentaram diferenças significativas ($p > 0,05$), contribuindo para precisão intermediária do método.

Para avaliar a exatidão, foram estabelecidas concentrações no intervalo de interesse: $6,4 \mu\text{g mL}^{-1}$, $8,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $9,6 \mu\text{g mL}^{-1}$ com as porcentagens de

recuperação correspondente a 80%, 100% e 120%, respectivamente. Os resultados estão apresentados na Tabela 4.

TABELA 4 - AVALIAÇÃO DA EXATIDÃO DO MÉTODO ANALÍTICO

	Compressão			Liofilização		
Concentração Teórica ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	6,4	8,0	9,6	6,4	8,0	9,6
Concentração Experimental ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	6,07	7,5	9,1	6,31	7,8	9,4
Porcentagem de Recuperação	99,73%	98,50%	96,21%	102,33%	100,00%	97,29%
*DPR (%)	1,24	0,238	0,234	0,379	1,16	0,664

*DPR calculado para $n=3$.

A exatidão foi avaliada a partir de três soluções: contaminante (solução amostra contendo o comprimido diluído), padrão (solução contendo apenas o fármaco) e contaminada (associação da solução contaminante com a solução padrão. A partir da quantificação de cetoprofeno em cada solução do respectivo método de produção, foram determinadas as porcentagens de recuperação do KTP. Estes valores foram obtidos dentro do intervalo de 95% - 105% com DPR < 5% e por análise estatística não houveram diferenças significativas ($F_c < F_t$; $p > 0,05$) entre as porcentagens de recuperação tanto para os COD por compressão quanto por liofilização. Portanto, o método foi considerado exato.

Para avaliar a robustez do método de doseamento do KTP, modificações no pH do tampão fosfato ($\text{pH}6,8 \pm 4$) e no comprimento de onda ($260 \text{ nm} \pm 2$) das leituras, foram realizadas.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os resultados obtidos das leituras obtidas em triplicadas.

TABELA 5 – VALORES DA ROBUSTEZ PARA VALIDAÇÃO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO PARA COD POR COMPRESSÃO.

COMPRESSÃO				
pH Tampão Fosfato	Comprimento de onda (nm)	$\mu\text{g mL}^{-1} \pm \text{DP}^*$	Teor $\pm \text{DP}^{**}$	DPR%
pH 6,4	258	8,05 \pm 0,01	100,68 \pm 0,11	0,107
	260	8,15 \pm 0,01	101,86 \pm 0,11	0,106
	262	8,06 \pm 0,01	100,74 \pm 0,11	0,107
pH 6,8	258	8,04 \pm 0,01	100,55 \pm 0,11	0,107
	260	8,09 \pm 0,01	101,11 \pm 0,11	0,106
	262	8,13 \pm 0,01	101,67 \pm 0,11	0,106
pH 7,2	258	8,18 \pm 0,02	101,98 \pm 0,22	0,211
	260	8,18 \pm 0,02	102,23 \pm 0,22	0,210
	262	8,15 \pm 0,01	101,86 \pm 0,11	0,106

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) \pm Desvio Padrão ($n=3$)

** Média do Teor (%) \pm Desvio Padrão ($n=3$)

TABELA 6 – VALORES DA ROBUSTEZ PARA VALIDAÇÃO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO PARA COD POR LIOFILIZAÇÃO.

LIOFILIZAÇÃO				
pH Tampão Fosfato	Comprimento de onda (nm)	$\mu\text{g mL}^{-1} \pm \text{DP}^*$	Teor $\pm \text{DP}^{**}$	DPR%
pH 6,4	258	8,20 \pm 0,008	102,49 \pm 0,10	0,102
	260	8,21 \pm 0,01	102,61 \pm 0,10	0,102
	262	8,21 \pm 0,01	102,61 \pm 0,10	0,102
pH 6,8	258	8,14 \pm 0,008	101,71 \pm 0,10	0,103
	260	8,19 \pm 0,008	102,43 \pm 0,10	0,102
	262	8,12 \pm 0,01	101,47 \pm 0,18	0,179
pH 7,2	258	8,09 \pm 0,008	101,17 \pm 0,10	0,103
	260	8,22 \pm 0,008	102,80 \pm 0,10	0,102
	262	8,19 \pm 0,008	102,43 \pm 0,10	0,102

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) \pm Desvio Padrão ($n=3$)

** Média do Teor (%) \pm Desvio Padrão ($n=3$)

Os resultados apresentam valores de DPR% dentro do limite estabelecido e teores de cetoprofeno satisfatórios (95% - 105%).

Análises de variância estatística (ANOVA) foram realizadas para verificar a similaridade entre os teores de KTP obtidos em diferentes condições experimentais. Tanto para COD por compressão quanto por liofilização, os valores foram similares isto é, não houveram diferenças estatísticas significativas ($p > 0,05$; $F_c < F_t$). Portanto o método para doseamento de KTP em COD é robusto.

3.2 Estudo de Dissolução

O estudo de dissolução para cetoprofeno em cápsulas está descrito na Farmacopéia Americana (USP). Sendo assim, foi desenvolvido um ensaio de dissolução para comprimidos orodispersíveis utilizando algumas condições experimentais baseadas no estudo de Corrigan, Devlin e Butler (2003) e na USP 40 / NF 25 (2017).

O aparato escolhido para este ensaio foi pá (Aparato II), pois de acordo com a Farmacopeia Americana, é o mais indicado para comprimidos de liberação imediata (USP, 2015).

Em relação à velocidade de agitação, o preconizado é 50 rpm entretanto, Corrigan, Devlin e Butler (2003) observaram que 100 rpm proporciona uma liberação mais efetiva do KTP.

O meio de dissolução utilizado foi a saliva simulada pH 7,2 com adição de 1% de lauril sulfato de sódio. O pH da saliva humana varia entre pH 5,3 a pH 7,8, dependendo do estado de estímulo (KALANTZI *et al.*, 2006, KAZAKOV *et al.*, 2009). A escolha dos componentes para preparar a saliva simulada foi embasada pelos estudos de Margareth e colaboradores (2011) e de Guhmann e colaboradores (2012).

Com o propósito de otimizar a liberação do KTP no meio de dissolução, 1% de lauril éter sulfato de sódio foi adicionado, tendo como objetivo atingir uma taxa de dissolução efetiva, pois a tensão superficial do meio interfere nesta propriedade. Tendo em vista que uma alta tensão superficial restringe a umidificação de partículas do fármaco reduzindo a taxa de dissolução e também em virtude da baixa solubilidade do cetoprofeno (Yazdanian, 2004; Fotaki *et al.*, 2013; Gittings, 2016). Duas concentrações, 0,5% e 1% de LESS foram testadas, entretanto a maior

concentração forneceu maiores absorvâncias, isto é, uma taxa de dissolução do KTP mais satisfatória.

É importante destacar que o cetoprofeno é um ácido fraco, com valores de pKa entre 4 e 5 e isso contribui para solubilidade dependente de pH, isto é, a liberação de KTP tem influência do pH do meio de dissolução e também da capacidade tamponante deste. Portanto, justifica-se a escolha do pH 7,2 para o estudo (SHOHIN *et al.*, 2012, SKRIPNI, 2015).

O volume de meio estabelecido foi de 1000 mL à temperatura de $37 \pm 0,5$ °C e alíquotas de 20 mL foram retiradas para amostragem, com reposição de meio. As alíquotas foram filtradas em filtros quantitativos (Faixa branca Ø 185 mm) e diluídas para determinação das absorvâncias em espectrofotômetro UV-Vis em 260 nm pelo método espectrofotométrico.

O tempo de coleta para COD por compressão foi em 5 minutos e para liofilização em 12 minutos. Essa diferença no tempo de amostragem está intrinsecamente relacionada aos componentes das formulações de cada método de produção.

Após a validação do estudo de dissolução, os perfis de dissolução foram determinados para cada COD da respectiva técnica de obtenção e partir destes resultados a eficiência de dissolução (ED%) foi avaliada para inferir acerca da semelhança entre os perfis de dissolução estabelecidos.

3.2.1 Validação de Metodologia Analítica

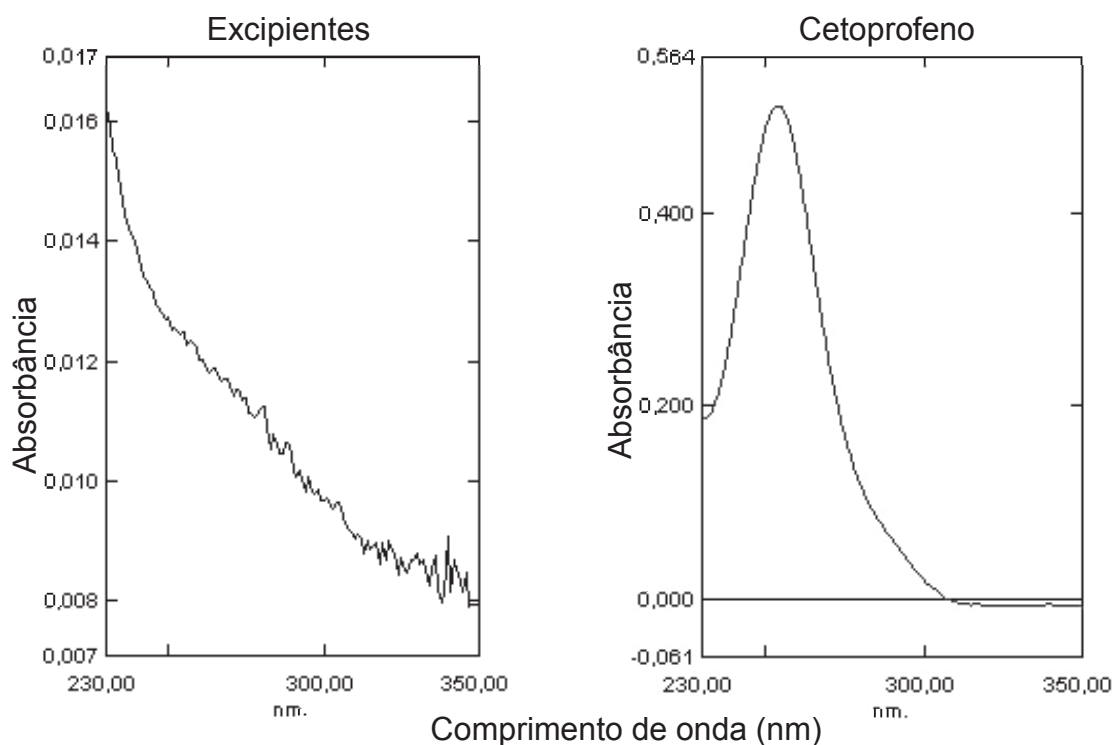
As condições *sink* utilizadas para validar a metodologia e em seguida determinar o perfil de dissolução do KTP em COD obtidos por compressão e por liofilização foram:

- Meio de dissolução: Saliva Simulada pH 7,2 com adição de 1% de LESS;
- Volume do Meio: 1000 mL;
- Aparato II – pás;
- Velocidade de agitação: 100 rpm;
- Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C;
- Alíquotas de coleta e reposição de meio: 20 mL;
- Tempo de coleta: 5 min para COD (compressão) e 12 min para COD (liofilização);
- Leituras em espectrofotômetro UV-vis: 260 nm;

3.2.1.1 Especificidade

Para verificar a capacidade do método em quantificar o KTP sem interferência de outros componentes da formulação: os excipientes. Estes, não apresentaram absorção significativa na faixa de varredura de 230 à 350nm, bem como no comprimento de onda de máxima absorbância do cetoprofeno. Deste modo, o método é específico uma vez que os excipientes não apresentaram absorção dentro da faixa estabelecida, como pode ser observado na figura 2.

FIGURA 2 – DETERMINAÇÃO DA ESPECIFICIDADE DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO



3.2.1.2 Linearidade

O método demonstrou ser linear entre 2 - 14 $\mu\text{g mL}^{-1}$, com coeficiente de determinação de $r^2 = 0,9997$, coeficiente de correlação de $R = 0,9998$ e a equação da reta para curva de concentração determinada para o método foi: $y = 0,0611x - 0,0192$, onde y refere-se a absorbância e x a concentração do Cetoprofeno. Os resultados das absorbâncias e dos limites de quantificação e detecção estão apresentados na Tabela 7.

TABELA 7 – VALORES DA LINEARIDADE E DOS LIMITES DE QUANTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO.

Faixa da linearidade ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	Absorbância (média \pm DP)*
2	0,105 \pm 0,003
4	0,225 \pm 0,01
6	0,347 \pm 0,01
8	0,467 \pm 0,02
10	0,594 \pm 0,02
12	0,706 \pm 0,04
14	0,843 \pm 0,04
Equação	$y = 0,0611 x - 0,0192$
r^2	0,9997
LQ	8,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$
LD	2,7 $\mu\text{g mL}^{-1}$

*Média (u.a) \pm Desvio Padrão ($n=3$)

A partir dos dados obtidos, foi realizada análise de variância (ANOVA), verificando regressão linear significativa ($p < 0,05$).

Os LD e LQ calculados foram de 2,7 e 8,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente.

3.2.1.3 Precisão

Para avaliar a precisão do método, foi realizado o estudo de dissolução com seis COD para cada técnica de obtenção (compressão e liofilização). As condições experimentais da dissolução foram as mesmas, apenas o tempo de amostragem que foi diferente, ou seja, para compressão alíquotas foram retiradas em 5 minutos e para liofilização em 12 minutos. As diluições, das alíquotas filtradas foram quantificadas em triplicata e os resultados podem ser observados e comparados nas Tabelas 8 e 9.

TABELA 8 – VALORES PARA PRECISÃO DO MÉTODO EM COD POR COMPRESSÃO

COMPRESSÃO				
Parâmetro	Amostra	Concentração ± DP *	Teor ± DP **	DPR%
Entre analistas	1	7,8 ± 0,24	97,97 ± 3,02	2,25
	2	7,8 ± 1,64	97,35 ± 1,64	
Interdias	1	7,8 ± 0,16	96,94 ± 1,98	0,45
	2	7,7 ± 0,22	96,33 ± 2,71	
Repetibilidade	1-6	7,8 ± 0,053	97,0 ± 0,67	0,686

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) ± Desvio Padrão ($n=6$)

**Média do Teor (%) ± Desvio Padrão ($n=6$)

TABELA 9 – VALORES PARA PRECISÃO DO MÉTODO EM COD POR LIOFILIZAÇÃO

LIOFILIZAÇÃO				
Parâmetro	Amostra	Concentração ± DP *	Teor ± DP **	DPR%
Entre analistas	1	8,0 ± 0,30	100,4 ± 3,81	3,16
	2	8,1 ± 0,25	101,9 ± 3,07	
Interdias	1	8,10 ± 0,23	101,21 ± 2,66	0,071
	2	8,10 ± 0,21	101,31 ± 2,94	
Repetibilidade	1-6	8,1 ± 0,007	101,2 ± 0,091	0,090

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) ± Desvio Padrão ($n=6$)

**Média do Teor (%) ± Desvio Padrão ($n=6$)

De acordo com os resultados, os teores de cetoprofeno ficaram dentro do especificado (95% -105%) e os DPR < 5% (ICH, 2005).

As leituras das absorbâncias para os COD obtidos por compressão, apresentaram um DPR% interdica de 0,45% e de 2,25% entre analistas. Já para os comprimidos produzidos por liofilização, o DPR interdica foi de 0,071% e entre analista de 3,16%.

Análise de variância foi realizada a fim de avaliar a similariedade dos teores de KTP no ensaio de precisão. Os resultados obtidos foram: $F_c = 0,273 < F_t = 3,68$; $p = 0,764$ para compressão e $F_c = 0,0052 < F_t = 3,68$; $p = 0,994$ para liofilização

A variação dos resultados de teores de KTP não demonstraram diferenças estatisticamente significativas, confirmando a precisão do método.

3.2.1.4 Exatidão

Os valores obtidos para avaliar o parâmetro de exatidão, podem ser observados na Tabela 10. A partir da análise dos resultados, pode-se inferir a exatidão analítica, uma vez que os resultados obtidos apresentaram DPR dentro das especificações (< 5%) e as porcentagens de recuperação, ficaram dentro da faixa de

interesse. Para confirmar a veracidade dos valores, os resultados obtidos pela análise de variância foram de $F_c = 0,0224 < F_t = 2,51$; $p > 0,05$.

TABELA 10 – VALORES PARA EXATIDÃO DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO EM COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS.

Concentração Teórica	6,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$	8 $\mu\text{g mL}^{-1}$	9,6 $\mu\text{g mL}^{-1}$
Concentração Experimental	6,6 $\mu\text{g mL}^{-1}$	7,7 $\mu\text{g mL}^{-1}$	9,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$
Porcentagem de Recuperação	104,36 %	96,19 %	99,20 %
*DPR (%)	1,112	0,890	0,384

*DPR% calculado para $n=3$.

3.2.1.5 Robustez

As condições experimentais modificadas foram o pH $7,2 \pm 2$ do meio de dissolução e o comprimento de onda $260 \text{ nm} \pm 2$ para leituras das absorbâncias. A partir destas modificações, avaliou-se a resistência do método frente aos valores de cetoprofeno, o qual pode ser visualizado na Tabela 11 e 12 relacionando as variações experimentais com a concentração de KTP no ensaio de dissolução.

TABELA 11 – AVALIAÇÃO DA ROBUSTEZ DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO EM COD POR COMPRESSÃO.

COMPRESSÃO				
pH Tampão Fosfato	Comprimento de onda (nm)	$\mu\text{g mL}^{-1} \pm \text{DP}^*$	Teor $\pm \text{DP}^{**}$	DPR%
pH 7,0	258	8,4 \pm 0,03	104,45 \pm 0,31	0,30
	260	8,4 \pm 0,02	104,99 \pm 0,20	0,19
	262	8,3 \pm 0,02	103,56 \pm 0,20	0,20
pH 7,2	258	8,1 \pm 0,03	101,45 \pm 0,43	0,42
	260	8,0 \pm 0,03	100,42 \pm 0,31	0,31
	262	8,0 \pm 0,02	100,49 \pm 0,20	0,20
pH 7,4	258	8,3 \pm 0,04	104,04 \pm 0,51	0,49
	260	8,3 \pm 0,02	103,36 \pm 0,20	0,20
	262	8,3 \pm 0,02	103,76 \pm 0,20	0,20

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) \pm Desvio Padrão ($n=3$).

** Média do Teor (%) \pm Desvio Padrão ($n=3$).

TABELA 12 – AVALIAÇÃO DA ROBUSTEZ DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO EM COD POR LIOFILIZAÇÃO.

LIOFILIZAÇÃO				
pH Tampão Fosfato	Comprimento de onda (nm)	$\mu\text{g mL}^{-1} \pm \text{DP}^*$	Teor $\pm \text{DP}^{**}$	DPR%
pH 7,0	258	$7,8 \pm 0,16$	$97,57 \pm 2,05$	2,10
	260	$8,1 \pm 0,01$	$101,85 \pm 0,01$	0,01
	262	$7,9 \pm 0,02$	$98,92 \pm 0,02$	0,02
pH 7,2	258	$7,8 \pm 0,03$	$97,15 \pm 0,31$	0,32
	260	$8,0 \pm 0,03$	$100,42 \pm 0,31$	0,31
	262	$8,1 \pm 0,02$	$101,31 \pm 0,20$	0,20
pH 7,4	258	$8,4 \pm 0,03$	$105,26 \pm 0,31$	0,30
	260	$8,1 \pm 0,03$	$100,76 \pm 0,31$	0,31
	262	$7,7 \pm 0,03$	$96,74 \pm 0,31$	0,32

*Média da Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$) \pm Desvio Padrão ($n=3$).

** Média do Teor (%) \pm Desvio Padrão ($n=3$).

Os resultados apresentam valores de DPR% abaixo do limite estabelecido e teores de cetoprofeno satisfatórios (95%-105%).

Foram realizadas análises estatísticas de variância para verificar a similariedade entre os teores de KTP obtidos em diferentes condições experimentais. Tanto para COD por compressão quanto para liofilização os valores foram similares, isto é, não são significativos ($p > 0,05$; $F_c < F_t$). Portanto o método analítico para estudo de dissolução do KTP em COD é robusto.

4 CONCLUSÃO

A validação de métodos analíticos é essencial para definir se estes são adequados aos objetivos a que se destinam, a fim de se obter resultados confiáveis que possam ser satisfatoriamente interpretados. Desta forma, a validação do método por meio da avaliação de alguns parâmetros possibilita o conhecimento das limitações, robustez e confiabilidade dos resultados obtidos nas análises.

Neste estudo a validação de duas metodologias analíticas apresentaram resultados satisfatórios. Em relação à validação para quantificação do KTP em comprimidos orodispersíveis desenvolvidos, os parâmetros de especificidade, linearidade, limites de quantificação e de detecção, precisão, exatidão e robustez

forneceram resultados dentro dos limites especificados ($DPR \leq 5\%$) e valores do teor de cetoprofeno entre 95-105% em todos os ensaios. Com o propósito de confirmar a confiabilidade e semelhança entre os valores, foram realizadas análises de variância estatística por ANOVA, certificando que os resultados da validação não demonstraram diferenças estatísticas significativas, determinando portanto, um método analítico para doseamento do KTP em COD por compressão e por liofilização confiável, reprodutível e robusto.

Para a validação da metodologia analítica do estudo de dissolução do KTP nos COD desenvolvidos, os mesmos parâmetros foram avaliados os quais, determinaram resultados dentro dos limites especificados ($DRP \leq 5\%$ e teor de KTP 95% - 105%). Entretanto, para que os resultados fossem satisfatórios a determinação das condições experimentais do estudo, foi fundamentada nas características físico-químicas do cetoprofeno objetivando uma taxa de dissolução efetiva.

Análise estatísticas de variância, realizadas por ANOVA, confirmaram a similaridade entre os resultados determinados inferindo portanto, o delineamento de uma metodologia analítica para estudo de dissolução de cetoprofeno em comprimidos orodispersíveis por compressão e liofilização válida, reprodutível e robusta. Logo, a realização das validações de metodologias analíticas foram expressivas, relevantes e adequadas aos objetivos para os quais foram propostas.

Os métodos validados serão aplicados no teste de uniformidade de conteúdo e avaliação do perfil de dissolução, descritos no **Capítulo III**.

5 REFERÊNCIAS

ABOUL-ENEIN, H. Y.; DAL, A. G.; TUNCEL, M. A Validated method development for ketoprofen by a flow-injection analysis with UV- detection and its application to pharmaceutical formulations. **II Farmaco**, v.58, p. 419-422, 2003

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9ª ed. São Paulo: Artmed, 2013.

BLANCO, M.; COELLO, J.; ITURRIAGA, H.; MASPOCH, S.; ALAOU-ISMALI, S. UV-spectrophotometric determination of ketoprofen and paraben in a gel preparation

by partial least-squares calibration. **Fresenius Journal of Analytical Chemistry**. v.357, p.967-972, 1997.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira, 5ª Ed. Distrito Federal Brasília. 2010.

BRASIL, Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. **Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências**. Publicada no DOU nº141, de 25 de julho de 2017. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), Brasília, Brazil, 2017.

COMOGLU, T.; SAVASER, A.; OZKAN, Y.; GONUL, N.; BAYKARA, T. Enhancement of ketoprofen bioavailability by formation of microsphere tablets. **Pharmazie**. v.62, n.1, p.51 – 54, 2007.

CORRIGAN, O. I.; DEVLIN, Y.; BUTLER, J. Influence of dissolution medium buffer composition on ketoprofen release from ER products and in vitro-in vivo correlation. **International Journal Pharmaceutics**. v. 254, n.2, p.147-54, 2003.

EMARA, K. M.; ALI, A. M. M.; MAALI N, A. Polarographic behaviour of ketoprofen and assay of its capsules using spectrophotometric and voltammetric methods, **Talanta**.; v.41, p.636 – 645, 1994.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Guidance for industry**: Waiver of in vivo bio-availability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Rockville, 2000. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070246.pdf>. Acesso em: 14/01/2018

FOTAKI, N.; BROWN, W.; KOCHLING, J.; CHOKSHI, H.; MIAO, H.; TANG, K.; GRAY, V.; Rationale for Selection of Dissolution Media: Three Case Studies. **Dissolution Technologies**. v.20, p.6-13, 2013

FRIEDBERG, M.; SHIHABI, Z.K.; Ketoprofen analysis in serum by capillary electrophoresis, **Journal of Chromatography A**. v.695, p.193-198, 1997.

GITTINGS, S.; TURNBULL, N.; HENRY, B.; ROBERTS, C.J.; GERSHKOVICH, P. Characterisation of Human Saliva as a Platform for Oral Dissolution Medium Development. European. **Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 91, p.16-24, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA. Normatização e Qualidade Industrial (**INMETRO**); Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos; DOQ-CGCRE-008, Revisão: 01 de março de 2007.

MOORE, C. M.; TEBBETT, I. R.; Rapid extraction of anti-inflammatory drugs in whole blood for HPLC analysis. **Forensic Science International**. v.34, p. 155-158,1987.

PALYLYK, E.L.; JAMALI, F. Simultaneous determination of ketoprofen enantiomers and probenecid in plasma and urine by highperformance liquid chromatography, **Journal of Chromatography B**. v.568, p.187-196, 1991.

KALANTZI, L.; GOUMAS, K.; KALIORAS, V.; ABRAHAMSSON, B.; DRESSMAN, J. B.; REPPAS, C. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies, **Pharmaceutical Research**. v.23, p.165-176, 2006

KAZAKOV, V.N.; UDOD, A. A.; ZINKOVYCH, I.I.; FAINERMAN, V. B.; MILLER, R. Dynamic surface tension of saliva: General relationships and application in medical diagnostics. **Colloids and Surfaces B-Biointerfaces**. v.74, p. 457- 461, 2009

MARQUES, M. R. C.; LOEBENBERG, R.; ALMUKAINZI, M. Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. **Dissolution Technologies**. 15-28, 2011.

SHOHIN, I. E.; KULINICH, J. I.; RAMENSKAYA, G. V.; ABRAHAMSSON, B.; KOPP, S.; LANGGUTH, P.; POLLI, J.E.; SHAH, V. P.; GROOT, D. W.; BARENDTS, D. M.;

DRESSMAN, J. B.; Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Ketoprofen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.101, n.10, p.1-11, 2012

SKRIPNIK, K. K. S. **Investigação e comparação de perfis de dissolução de comprimidos de liberação modificada contendo fármacos com diferentes classificações biofarmacêuticas utilizando diferentes aparatos de dissolução**. 147f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

UNITED STATES PHARMACOPEIA AND NATIONAL FORMULARY (USP 38 - NF 33), The Dissolution Procedure: Development and Validation, General Chapter 1092, Rockville, MD: **United States Pharmacopeia Convention**, 2015.

UNITED STATES PHARMACOPEIA AND NATIONAL FORMULARY (USP 40 - NF 35), Rockville, MD: **United States Pharmacopeia Convention**, 2017.

YAZDANIAN, M.; BRIGGS, K.; JANKOVSKY, C.; HAWI, A. The “High solubility” definition of the current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System may be too strict for acidic drugs. **Pharmaceutical Research**. v.21, p. 293-299, 2004.

WHODZIMIERZ, W.; RENATA, Z.; JERZY, W. Influence of pre-operative Ketoprofen administration (Preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. **Polish journal of Pharmacology and Pharmacy**. v.56, p.547-552, 2004.

WONG, C.Y.; YEH, M. K.; WANG, D. P. High-performance liquid chromatographic determination of ketoprofen in pharmaceutical dosage forms and plasma, **Journal of Liquid Chromatography**. v.15, p.1215-1225, 1992.

CAPÍTULO III

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Destinado à Publicação Científica no periódico: *Braslian Journal of Pharmaceutical Science*

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica trabalha constantemente no desenvolvimento de novos medicamentos buscando inovações no âmbito comercial. Isso contribui para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e diferentes dosagens do mesmo fármaco, auxiliando a adesão dos pacientes ao tratamento farmacológico. Em relação à adesão durante a farmacoterapia, as principais dificuldades encontradas referem-se à dosagem do fármaco e o modo de administração do medicamento. Quanto à via de administração, a mais comumente utilizada é a oral, por oferecer inúmeras vantagens como: fácil manipulação e armazenamento do medicamento, além de biodisponibilidade significativa e dosagem exata. Entretanto, o tamanho do medicamento e a necessidade da ingestão de água tornam o tratamento limitante para alguns pacientes, especialmente, para idosos e crianças que apresentam dificuldade na deglutição (SLAVKOVA, BREITKREUTZ, 2015; PETROVICK, KLEINEBUDDE, BREITKREUTZ, 2018).

Uma alternativa para facilitar a ingestão de formas farmacêuticas sólidas são os comprimidos orodispersíveis (COD) os quais, se desintegram na boca em até 30 segundos, liberando imediatamente o fármaco sem que haja a ingestão de água ou necessidade de mastigação (FDA, 2008; ARSHAD, SARFARAZ, DODDAYYA, 2011). Portanto, os COD mostram-se como uma possibilidade para pacientes que apresentam alguma dificuldade na deglutição, tremores nas mãos, disfagia, paralisia, náuseas, entre outras patologias, que limitam o uso de formas farmacêuticas convencionais (SANDEEP *et al.*, 2012).

Para produção de COD é necessária uma combinação de excipientes a fim de garantir a rápida desintegração e o mascaramento do sabor de fármacos, tendo em vista que alguns são muito amargos e difíceis de serem bem tolerados ao paladar. Para tanto, o método de produção destes comprimidos deve ser considerado (PANDEY, DAHIYA, 2016).

Geralmente, as formulações apresentam elevados níveis de superdesintegrantes e edulcorantes, no entanto a quantidade utilizada deve estar ajustada à quantidade de fármaco e ao perfil de liberação desejado. Os superdesintegrantes podem constituir 10% à 20% de uma formulação. Todavia, esta quantidade deve ser otimizada, visto que, estes excipientes auxiliam na rápida desintegração desta forma farmacêutica, mas podem afetar a sensação bucal, a dureza e a integridade do COD (CAMARCO, RAY, DRUFFNER, 2006; COMOGLU,

INAL, YAACOUB, 2016). Neste trabalho, foram comparadas formulações contendo diferentes desintegrantes (croscarmelose, crospovidona e amido glicolato), com o intuito de verificar a interferência no tempo de desintegração da nova forma farmacêutica desenvolvida.

Da mesma maneira, edulcorantes são adicionados com a finalidade de mascarar o sabor do fármaco. Para tanto, foram utilizados, em diferentes concentrações, os açúcares manitol, o qual apresenta baixa resposta glicêmica, podendo ser utilizado por diabéticos e ainda pode atuar como material de enchimento, e a glicina a qual confere porosidade ao comprimido (AULTON, 2016; WALSH *et al.*, 2014).

O cetoprofeno é um fármaco que pertence à classe dos anti-inflamatórios não estereoidais (AINEs) e possui ação farmacológica anti-inflamatória, analgésica e antitérmica. Sendo muito utilizado para o tratamento de inflamações, como a artrite reumatóide e também na analgesia pós-operatório. É classificado como Classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) de acordo como o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e apresenta uma rápida absorção, com $C_{máx}$ de 90 min (PORAŽKA *et al.*, 2017; SHOHIN *et al.*, 2012).

Este capítulo tem por objetivo apresentar o desenvolvimento dos COD contendo cetoprofeno pelos métodos de compressão por via úmida e por moldagem seguida de liofilização.

Para tanto, foram avaliadas duas variáveis durante o desenvolvimento farmacotécnico dos COD: as técnicas de obtenção e os superdesintegrantes. Após a produção destes, foram realizados testes farmacopeicos, para avaliar a qualidade dos comprimidos. Também, avaliou-se o perfil de dissolução dos COD correspondentes à formulação com o menor tempo de desintegração das respectivas técnicas (compressão e liofilização), e finalmente, foram comparadas as técnicas de produção pelo parâmetro da Eficiência de Dissolução (ED%) a qual está relacionada com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Reagentes

Cetoprofeno (Fragon, Guarulhos-SP / Lote: 15073789A), glicina (Alphatec), manitol (All Chemistry), croscarmelose (Blanver-Colorcon), crospovidona (Blanver-Colorcon), amido glicolato (Blanver-Colorcon) estearato de magnésio (Pharmachemical), dióxido de silício coloidal (Evonik), goma xantana (Pryme Foods), celulose microcristalina 101 (Blanver-Colorcon), álcool etílico absoluto (Vetec), lauril sulfato de sódio (Biotec), cloreto de sódio (Synth), fosfato de potássio monobásico (Biotec), fosfato de sódio (Synth), lauril éter sulfato de sódio (Synth), hidróxido de sódio (Anidrol), Methanol dry (Fluka), CombiTitrant 5 (Merck).

2.2 Material

Tamises (Bertel, Caieiras-SP), liofilizador BenchTop Pro with Omnitronics (Vistis SP scientific, New York-US), Lavadora de Ultra-Sônica CD-4860 (Kondortech, São Carlos-SP), balança analítica AG200 (Gehaka, São Paulo-SP), Medidor de pH Mpa – 210 (TecnoPON, Piracicaba-SP), espectrofotômetro UV-1800 (Shimadzu, Barueri-SP), texturômetro CT3 (Brookfield, Middleboro-US), titulador de Karl Fischer V20 (Mettler Toledo, Barueri-SP), Tapped Density JV1000 (Flowscience, Cotia-SP), desintegrador AJfino (Ética equipamentos), Durômetro 5Y (Dr. Schleuniger Pharmatron-), friabilômetro 300.1 (Ética equipamentos), Freezer -80 MDF-U56VC (Panasonic - USA e Canadá), microscópio eletrônico de varredura JSM-6060LV (JEOL, São Paulo-SP), dissolutor SR11 6-Flask Hanson research, Chatsworth-EUA).

2.3 Desenvolvimento de formulações para comprimidos orodispersíveis

As formulações para produção dos comprimidos orodispersíveis foram desenvolvidas no laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal do Paraná. Estudos de pré-formulação foram realizados para testar as concentrações de cada excipiente a serem utilizadas, tendo como objetivo, a comparação entre os superdesintegrantes (croscarmelose, amido glicolato e crospovidona) e também as técnicas de produção, visando à obtenção de formas farmacêuticas com menor tempo de desintegração.

2.3.1 Comprimidos Orodispersíveis por Compressão

Foram desenvolvidas três formulações para produção de comprimidos orodispersíveis pelo método de compressão por via úmida. As formulações com as respectivas proporções dos componentes apresentam-se na Tabela 1.

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DOS COMPONENTES UTILIZADOS PARA PREPARAÇÃO DAS FORMULAÇÕES TESTE PARA TÉCNICA DE COMPRESSÃO.

Componentes da Formulação	Formulações (%)			mg/comprimido
	F1	F2	F3	
Cetoprofeno	50	50	50	50
Manitol	20	20	20	20
Glicina	10	10	10	10
Croscarmelose	10	-	-	
Crospovidona	-	10	-	10
Amido Glicolato	-	-	10	
CMC 101	9	9	9	9
Estearato de Magnésio	0,8	0,8	0,8	0,8
Dióxido de Silício	0,2	0,2	0,2	0,2
Solução Aglutinante	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
TOTAL	100	100	100	100

Após o processo de pesagem dos componentes descritos, exceto lubrificantes, iniciou-se o processo de granulação, ou seja, a adição de uma solução aglutinante à mistura física dos componentes da formulação. O álcool 70% (v / v), foi utilizado como solução aglutinante, sendo adicionado aos poucos, objetivando a formação de uma massa. Em seguida, a massa foi extrusada em tamis 16 mesh com abertura de malha de 1mm formando grânulos, os quais, foram secos em estufa à ± 30 °C. Posteriormente, os grânulos foram padronizados em tamis com abertura de malha de 212 μm . Os lubrificantes foram adicionados proporcionalmente à quantidade de material obtido após a padronização, e finalmente foi realizada a compressão de cada formulação.

Os comprimidos foram produzidos em compressora manual, em punção de 6 mm, com massa final de 100 mg

2.3.2 Comprimidos Orodispersíveis por Liofilização

Três formulações, também foram desenvolvidas para produção de COD pela técnica de moldagem seguida de liofilização. A Tabela 2 descreve as formulações com as respectivas quantidades de excipientes.

TABELA 2 - COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DOS COMPONENTES UTILIZADOS PARA PREPARAÇÃO DAS FORMULAÇÕES TESTE PARA TÉCNICA DE MOLDAGEM SEGUIDA DE LIOFILIZAÇÃO.

Componentes da formulação	Formulações (%)			mg/comprimido
	F1	F2	F3	
Cetoprofeno	33,34	33,34	33,34	50
Manitol	23,34	23,34	23,34	35
Glicina	19,67	19,67	19,67	29,5
Croscarmelose	19,34	-	-	
Crospovidona	-	19,34	-	29
Amido Glicolato	-	-	19,34	
Goma Xantana	3,34	3,34	3,34	5
Lauril Sulfato de Sódio	1	1	1	1,5
Água	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
TOTAL	100	100	100	150

Para obtenção de comprimidos orodispersíveis liofilizados, é necessário a utilização de um agente suspensor, como por exemplo, a goma xantana. Deste modo, a produção dos COD foi realizada a partir do preparo de uma suspensão, contendo cetoprofeno, solução de goma xantana, excipientes e água, nas proporções apresentadas na Tabela 2. Em seguida, esta mistura foi pesada em um blíster com poços de tamanho médio de 15 mm de diâmetro. Estes foram congelados à - 80 °C por 2 h e em seguida submetidos ao processo de liofilização (Liofilizador Bench Top) em condensador a -79 °C, sob pressão de 16 mT por 24 h. Os COD produzidos, através deste método, possuem peso médio de 150 mg.

2.4 Controle de Qualidade do processo de Granulação

2.4.1 Karl Fischer

A análise do teor de água foi realizada nos grânulos obtidos pelo processo de granulação por via úmida, através do titulador automático (Mettler Toledo, V20, Volumetric KF Titrator).

Amostras em quintuplicata dos grânulos de cada formulação foram pesados, com massa média 125,5 mg, e transferidos para o frasco de titulação do equipamento. Em seguida, o metanol anidro (Methanol Dry – Fluka) foi adicionado para solubilização da água e titulação com o reagente de Karl Fischer (Combi Titrant 5 - Merck). Ao termino da reação, o equipamento determina a quantidade consumida de reagente (mL) e conseqüentemente, o teor de umidade na amostra (%).

2.4.2 Caracterização dos Grânulos para Compressão

A avaliação do tamanho dos grânulos foi realizada de acordo com o descrito por Allen, Popovich e Ansel (9ª Ed) (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

O método de tamisação envolve o uso de um conjunto de tamises padrões compreendendo a faixa de tamanho relacionada com os grânulos.

Para a caracterização, utilizou-se os tamises com as seguintes aberturas de malha: 850 μm , 710 μm , 600 μm , 500 μm , 355 μm , 300 μm , 212 μm .

Os tamises foram individualmente pesados, em seguida sobrepostos em ordem decrescente. O material granulado foi então depositado sobre o primeiro tamis, os tamises sobrepostos foram então submetidos à agitação, para que o material escoasse e permanecesse no tamis relacionado ao tamanho do grânulo. Cada tamis foi novamente pesado, e através da diferença de peso, obteve-se o valor da quantidade de material retido na respectiva abertura de malha, conseqüentemente, foi possível obter o tamanho médio dos grânulos produzidos (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

2.4.3 Tapped Density

O método para determinar a densidade de compactação e a propriedade de fluxo dos grânulos, foi realizado de acordo com o especificado pela USP 40-NF 35.

O teste foi realizado em equipamento JV1000 (Flowscience, Cotia-SP), utilizando um cilindro de vidro com peso de 146,59 g. Os grânulos foram pesados e colocados no cilindro, em seguida procedeu-se as batidas de 10, 500 e 1250 vezes, determinando-se os respectivos volumes: V_{10} , V_{500} , V_{1250} . O V_{10} está relacionado com a densidade aparente e o V_{1250} com a densidade batida (USP, 2017).

O teste possui a seguinte especificação: se a diferença entre V_{500} e V_{1250} for menor ou igual a 1 mL, V_{1250} é o valor estabelecido. Contudo, se a diferença entre V_{500} e V_{1250} exceder 2 mL, deve-se repetir 1250 batidas, até que a diferença entre as medidas sucessivas seja inferior ou igual a 2 mL (USP, 2017).

Após a determinação dos volumes, calculou-se a densidade de compactação (g/mL), índice de compressibilidade (%) e a proporção de Hausner, e os grânulos foram então qualificados quanto à capacidade de escoamento.

2.5 Avaliação dos Comprimidos Obtidos

Para avaliação da qualidade física dos COD obtidos, foram realizados os testes de determinação de peso, uniformidade de doses unitárias e desintegração. Além dos métodos descritos foram verificados os parâmetros de dureza e friabilidade para os COD produzidos por compressão. A avaliação destes parâmetros foi realizada de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010).

Para COD produzidos por liofilização a avaliação de textura foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Chandrasekhar e colaboradores (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009).

2.5.1 – Análise morfológica por MEV

O aspecto físico dos comprimidos foi avaliado por microscopia eletrônica de varredura (MEV) no equipamento JEOL (JSM-6060LV). As amostras foram previamente metalizadas com ouro e analisadas em modo baixo vácuo com voltagem de aceleração de 15 kV nas dimensões de 60.000X, 35.000X e 2.000X.

2.5.2 Determinação de peso

O peso médio foi determinado a partir do peso individual de 10 unidades de COD, sendo essa amostragem proporcional à escala produzida. (BRASIL, 2010).

2.5.3 Ensaio do Tempo de Desintegração

O tempo de desintegração foi avaliado de acordo com o descrito na Farmacopeia Americana USP 38 NF33, teste para comprimidos não revestidos, como indicado pelo *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets* (FDA, 2008; USP, 2015).

Para tanto, foi utilizado desintegrador AJfino (Ética), no qual, 6 comprimidos de cada formulação foram utilizados, posicionando-se um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta com disco. O líquido de imersão utilizado foi saliva simulada pH 7,2 com adição de 1% de lauril sulfato de sódio (LESS) à temperatura de 37 °C ± 2. O tempo de desintegração foi determinado com auxílio de cronômetro.

O teste é efetivo se todos os comprimidos estiverem completamente desintegrados dentro de 60 segundos.

2.5.4 Uniformidade de Doses Unitárias

Para determinar a uniformidade de doses unitárias, utilizou-se a metodologia de variação de peso pesando-se 10 unidades de COD representativos de cada técnica. Para cada unidade foi estimada a quantidade de cetoprofeno, com base no doseamento e no peso individual. O resultado de porcentagem da quantidade declarada foi estabelecido de acordo com a Equação 1 e o *Valor de Aceitação* (VA) de acordo com a Equação 2 (BRASIL, 2010).

$$xi = pi \cdot \frac{A}{P} \quad \text{(Equação 1)}$$

Onde, xi é a quantidade individual estimada, pi representa o peso individual das unidades ou dos conteúdos das unidades testadas, A corresponde a quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada determinada no doseamento, e P é refere-se ao peso médio das unidades utilizadas no doseamento (BRASIL, 2010).

Apartir da Equação 1 é possível calcular o Valor de Aceitação (VA) pela Equação 2

$$VA = |M - x| + ks \quad \text{(Equação 2)}$$

Onde, o valor de M é valor de referência, se $98,5\% \leq x \leq 101,5\%$, então $M = x$, x refere-se à média dos conteúdos individuais, determinado na Equação 1, k é a constante de aceitabilidade e s representa o desvio padrão da amostra (BRASIL, 2010).

2.5.5 Friabilidade

Para verificar a resistência à abrasão, testou-se 10 comprimidos orodispersíveis obtidos por compressão. Estes foram pesados e introduzidos no friabilômetro 300.1 (Ética equipamentos), sendo submetidos à velocidade de 25 rotações por minuto, durante 4 minutos. Em seguida, foi removido qualquer resíduo de pó e foram novamente pesados.

A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, determinada em função da porcentagem de pó perdido. Ao final do teste, nenhum comprimido pode apresentar-se, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (BRASIL, 2010).

2.5.6 Dureza

Para avaliar a dureza, utilizou-se 10 COD de cada formulação, os quais, foram submetidos, individualmente, a uma força radial medida em Newtons pelo Durômetro (Dr.Schleuniger Pharmatron-5Y) (BRASIL, 2010).

2.5.7 Textura

Avaliação da textura foi realizada em Texturômetro Brookfield CT3. Os COD foram posicionados centralmente à 65 mm abaixo do probe (TA35 – 5 mm de diâmetro). Este foi inserido em cada comprimido da respectiva formulação, à velocidade de 6 mm/min até atingir 2mm de profundidade. O valor foi determinado em 1mm de profundidade em Newtons (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009).

As medições foram realizadas em triplicata e os dados foram plotados no software TexturePro CT (Brookfield).

2.6 Perfil de Dissolução

O perfil de dissolução foi avaliado de acordo com a metodologia analítica validada para estudo de dissolução, a qual encontra-se descrita no *Capítulo II* desta dissertação (ICH, 2005; BRASIL, 2017).

As condições experimentais para a determinação dos perfis de dissolução dos COD foram: aparato II (pás); velocidade de agitação: 100 rpm; meio de dissolução: saliva simulada, pH 7,2 com adição de 1% de Lauril éter sulfato de sódio (LESS); volume do meio: 1000 mL; temperatura: 37 °C ± 0,5 °C; e volume de coleta: 20 mL. O tempo total de análise dos perfis de dissolução foi de 20 minutos, entretanto os tempos de coleta foram diferentes para os COD obtidos por liofilização e os COD obtidos por compressão.

A porcentagem de liberação do fármaco, em relação ao tempo, foi quantificada por espectrofotometria à 260 nm, em espectrofotômetro UV-VIS (Shimadzu).

Para comparar o teor (%) de cetoprofeno liberado nos COD produzidos por técnicas diferentes, foi avaliada a eficiência da dissolução (ED%). Este parâmetro sugerido inicialmente por Khan e Rhodes (1975), vem sendo utilizado como um importante indicador da cinética de dissolução, pode ser definido como a área sob a curva de dissolução em um determinado intervalo de tempo. Este parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio de dissolução e desta forma, pode-se presumir alguns resultados *in vivo* (OFOEFULE *et al.*, 2001; SERRA E STORPIRTIS, 2007).

A eficiência de dissolução foi calculada a partir dos valores obtidos de área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução do cetoprofeno no intervalo de tempo (t), através do método dos trapézoides descrito por Khan e Rhodes (1975). A partir disto, a ED% foi determinada através da razão entre a área sob a curva de dissolução do cetoprofeno no intervalo de tempo compreendido entre 0 e 20 minutos (ASC_{0-20 min}) e a área total do retângulo (ASC_{TR}), sendo o último, definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa (tempo). Desta forma, a ED% pode ser definida pela Equação 3.

$$ED = \frac{ASC_{0-20}}{ASC_{TR}} \times 100 \quad \text{Equação 3}$$

Os resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e valores de p < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

3.1 Desenvolvimento de formulações para Comprimidos Orodispersíveis

3.1.1 Comprimidos Orodispersíveis por Compressão

A escolha dos componentes das formulações foi realizada a partir dos resultados obtidos no estudo de pré-formulação. As quantidades de cada componente foram estabelecidas e em seguida alguns testes experimentais foram realizados, buscando formulações que resultassem em comprimidos orodispersíveis com qualidade. A quantidade de material (100 mg) para produzir um comprimido e o parâmetro de dureza, foram ajustadas manualmente durante o processo de compressão.

O processo de granulação por via úmida foi necessário para promover melhorias na propriedade de fluxo das formulações e padronizar o tamanho de partícula dos componentes. Deste modo, a solução aglutinante de Álcool 70 % (v/v) foi efetiva na formação dos grânulos para compressão.

Após a granulação das formulações, a padrozição deste material foi realizada, para otimizar a compactação, visto que, a similaridade no tamanho do grânulo contribui para obtenção de comprimidos uniformes, homogêneos e íntegros (AULTON, 2016).

3.1.2 Comprimidos Orodispersíveis por Liofilização

A preparação de COD por liofilização também se fundamentou no estudo de pré-formulação para determinação das formulações.

Previamente ao processo de liofilização foi necessário preparar uma suspensão para ser moldada e congelada. Contudo, o cetoprofeno é um fármaco com baixa solubilidade em água, o que dificulta o processo. Desta forma, com a finalidade de aumentar a solubilidade do KTP, para que possa ser incorporado na formulação em suspensão, foi adicionado 1% Lauril Éter Sulfato de Sódio (SHOHIN *et al.*, 2012). A quantidade deste surfactante, 1% em peso, está dentro do recomendado pela literatura para uso interno (EMA, 2015).

As concentrações dos componentes das formulações foram ponderadas visando à produção de COD com resistência mecânica suficiente para que não danifique durante o manuseio e transporte, mas que forneça rápida desintegração (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009).

3.2 Controle de Qualidade do Processo de Granulação por via Úmida

3.2.1 Karl Fischer

O teor de umidade dos grânulos foi determinado por método direto no titulador automático de Karl Fischer.

O teste foi realizado de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) e as quantificações foram realizadas em quintuplicata, verificando o teor de umidade nos grânulos das respectivas formulações para compressão. Os valores médios das leituras podem ser observados na Tabela 3.

TABELA 3 – RESULTADOS DOS TEORES DE UMIDADE NOS GRÂNULOS PARA COMPRESSÃO

	Peso (mg)*	Consumo de Reagente (mL)*	Teor de umidade (%)*
(F1) Croscarmelose	125,33	0,3571	1,35
(F2) Crospovidona	125,46	0,3090	1,06
(F3) Amido Glicolato	125,19	0,2898	1,15

*Valores médios ($n = 5$)

É necessário verificar o teor de umidade nos grânulos, pois este influencia diretamente no processo de compressão, ou seja, o umedecimento excessivo contribui com grânulos muito duros, inviabilizando a compactação e o umedecimento insuficiente produz comprimidos friáveis (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

Os resultados dos teores de umidade foram satisfatórios (< 2%), pois estão de acordo com o recomendado na literatura (0,5% - 2%) apresentando, portanto, boas condições para a compressão (VOIGT, BORNSCHEIN, 1982).

3.2.2 Caracterização dos Grânulos para Compressão

Avaliar a distribuição do tamanho de partícula é pertinente, pois pode influenciar características físico-químicas, como: taxa de dissolução, tempo de desintegração, biodisponibilidade, uniformidade de conteúdo e propriedades de fluxo. Sendo assim, a caracterização do tamanho dos grânulos para compressão, objetiva a padronização visto que, partículas muito grandes apresentam uma velocidade de dissolução menor, ou seja, a redução do tamanho da partícula

melhora a absorção do fármaco e contribui com a desintegração (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

A Tabela 4 apresenta os resultados do ensaio de tamisação que permitiu avaliar a distribuição granulométrica das formulações F1, F2 e F3 para compressão.

TABELA 4 – DETERMINAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA E DO TAMANHO MÉDIO DOS GRÂNULOS DAS FORMULAÇÕES F1, F2, F3 PARA COMPRESSÃO.

Nº tamis (Mesh) / Abertura do tamis (µm)	(F1) Croscarmelose	(F2) Crospovidona	(F3) Amido Glicolato
850 / 780	3,975 %	5,775 %	25,452 %
710 / 655	8,415 %	10,486 %	7,579 %
600 / 550	8,518 %	11,145 %	6,335 %
500 / 427,5	12,597 %	12,462 %	7,579 %
355 / 327,5	18,844 %	15,552 %	10,633 %
300 / 256	4,078 %	7,092 %	5,260 %
212 / 106	17,140 %	12,462 %	12,50 %
Fundo / 50	26,433 %	25,025 %	24,66 %
Tamanho médio dos Grânulos	290,37 µm	323,11 µm	389,29 µm

O resultado do tamanho médio do grânulo foi determinado pela correlação entre a abertura de malha do tamis com o percentual da quantidade de grânulos retidos. A F1 apresentou o menor tamanho médio dos grânulos e isso pode ser justificado pela friabilidade do material visto que, no momento da agitação para escoamento dos grânulos, estes quebravam mais facilmente.

Após este ensaio, os grânulos foram padronizados em tamis com abertura de malha de 212 µm, em razão do tamanho do punção (diâmetro de 6 mm) disponível para produzir os comprimidos, bem como a quantidade de material necessário para produzir um comprimido (100 mg). Os lubrificantes (Estearato de Magnésio e Dióxido de Silício) foram adicionados aos grânulos padronizados e então as propriedades de fluxo foram avaliadas.

3.2.3 Tapped Density

Este método avalia a densidade de compactação e infere sobre a propriedade de fluxo dos grânulos para compressão. Se essas características não apresentarem

um bom desempenho podem ocorrer variações na uniformidade e peso dos comprimidos, bem como a entrada de ar entre as partículas, ocasionando *capping* ou laminação dos comprimidos (PROPOST, 2010; ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013).

A tabela 5 apresenta os resultados determinados a partir da análise de densidade aparente e batida, realizada com grânulos padronizados das três formulações para compressão (USP, 2017).

TABELA 5 – RESULTADOS DA AVALIAÇÃO MICROMERÍTICA DOS GRÂNULOS PADRONIZADOS

Formulação / Superdesintegrante	Densidade compactada (g/mL)	Índice de compressibilidade (%)	Proporção de Hausner
(F1) Croscarmelose	3,64	4,54	1,045
(F2) Amido Glicolato	0,488	5,100	1,05
(F3) Crospovidona	0,462	1	1

Os valores obtidos para o ensaio da avaliação da propriedade de fluxo do material foram classificados como excelente, de acordo com o Quadro 1, estabelecido pela Farmacopeia Portuguesa (Lisboa, 2009).

QUADRO 1 – ESCALA DA CAPACIDADE DE ESCOAMENTO

ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE (%)	CAPACIDADE DE ESCOAMENTO	RAZÃO DE HAUSNER
1-10	Excelente	1,00 – 1,11
11-15	Boa	1,12 – 1,18
16-20	Aceitável	1,19 – 1,25
21-25	Fraca	1,26 – 1,34
26-31	Ruim	1,35 – 1,45
32-37	Muito ruim	1,46 – 1,59
>38	Péssima	>1,60

FONTE: Farmacopeia Portuguesa (2009)

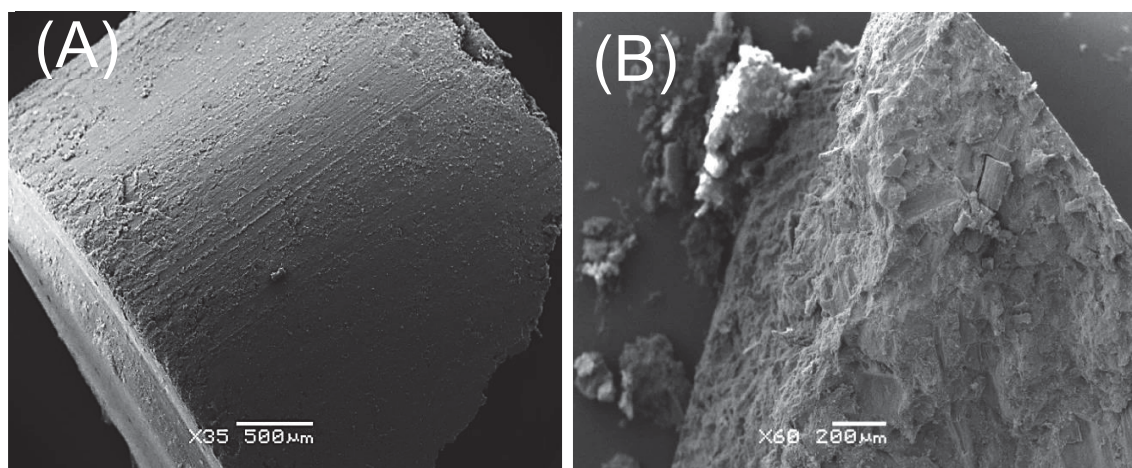
Essa classificação significativa do fluxo de escoamento dos grânulos está relacionada ao processo de granulação por via úmida, o qual facilita a adesão entre as partículas contribuindo com o escoamento do material para dentro do punção e consequentemente otimiza o tempo de produção (LAMOLHA, SERRA, 2007).

3.3 Avaliação dos Comprimidos obtidos

Alguns parâmetros devem ser considerados durante o desenvolvimento do produto, como: o tamanho do comprimido, o peso e a solubilidade dos componentes da formulação. De acordo com o *Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets*, delineado pelo FDA, é recomendado que o peso do COD não exceda 500 mg para que não interfira no desempenho do produto (FDA, 2008).

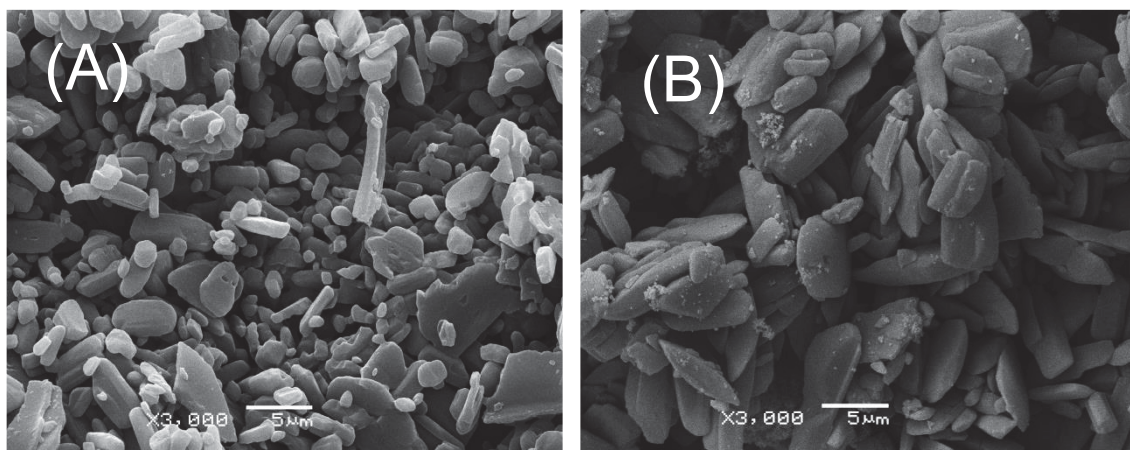
A Figura 1 apresenta fotomicrografias obtidas por MEV em magnificações de 35.000X e 60.000X de um comprimido orodispersível obtido por compressão pela formulação F1. Através das imagens é possível observar as características relativas à padronização dos grânulos visto que, este processo contribuiu para obtenção de um comprimido íntegro (Fig. 1A), fisicamente uniforme e com suficiente compactação homogênea do material (Fig. 1B).

FIGURA 1 – FOTOMICROGRAFIA DO COD POR COMPRESSÃO:
(A) SUPERFÍCIE DO COD; (B) PARTE INTERNA DO COD.



Para obter os comprimidos orodispersíveis por compressão com as características descritas, foi necessário submeter às formulações ao processo de granulação. A Figura 2 apresenta as diferenças entre a mistura física de fármaco e excipientes e os grânulos padronizados, nas fotomicrografias obtidas por MEV em magnificações de 3.000X.

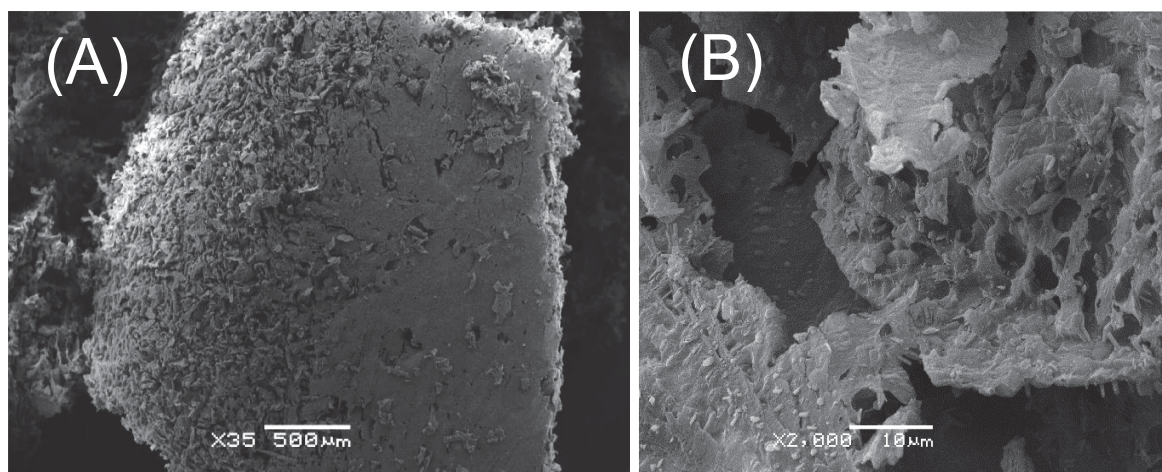
FIGURA 2 – FOTOMICROGRAFIAS OBTIDAS POR MEV: (A) MISTURA FÍSICA ENTRE FÁRMACO E EXCIPIENTES; (B) GRÂNULOS PARA COMPRESSÃO



A Figura 3 apresenta fotomicrografias obtidas por MEV, em magnificações de 2.000X e 35.000X, de um COD obtido por liofilização pela formulação F1. Pode-se observar que não há uniformidade na estrutura do comprimido (Fig. 3A) também, apresenta uma significativa porosidade (Fig. 3B) e fisicamente se mostrou muito friável. Essas características podem ser atribuídas ao processo de produção. Uma vez que, a moldagem da formulação em suspensão não propicia a uniformidade das partículas dos componentes da formulação, bem como, o processo de sublimação da água, o qual contribui diretamente para o aumento da porosidade do COD. Já a friabilidade, pode ser modulada com a otimização da quantidade de goma xantana (agente suspensor) na formulação, entretanto tal modulação poderia interferir no tempo de desintegração uma vez que, este excipiente promove o entumescimento do COD.

FIGURA 3 – FOTOMICROGRAFIAS DO COD POR LIOFILIZAÇÃO:

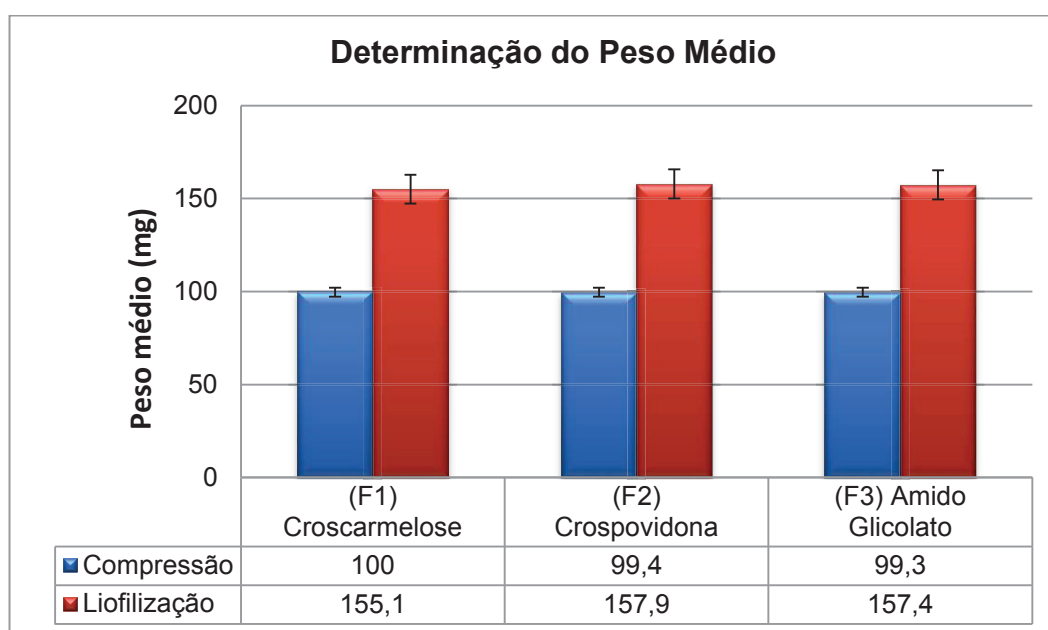
(A) SUPERFÍCIE DO COD; (B) PARTE INTERNA DO COD



3.3.1 Determinação de Peso

Os resultados de peso médio ($n = 10$) dos seis lotes experimentais dos COD desenvolvidos apresentam-se na Figura 4.

FIGURA 4 – VARIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE PESO DOS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS COM LIMITE DE VARIAÇÃO DE $\pm 7,5\%$.



Baseado na Farmacopeia Brasileira, comprimidos não revestidos com peso superior a 80 mg e inferior a 250 mg podem apresentar um limite de variação de $\pm 7,5\%$ em peso (BRASIL, 2010). De acordo com os resultados, os COD por compressão tiveram uma menor variação da distribuição de peso, em relação aos COD por liofilização. No entanto, os seis lotes representativos de cada formulação respeitaram o limite inferior de confiança (92,5 mg para compressão e 138,75 mg para liofilização) e superior (107,5 mg para compressão e 161,25 mg para liofilização) desta forma, as 3 formulações testadas, bem como as duas técnicas de produção dos COD permitiram a obtenção de formas farmacêuticas homogêneas e com uniformidade de peso.

3.3.2 Uniformidade de Doses Unitárias

Este ensaio foi realizado pelo método de variação de peso utilizando 10 comprimidos, os quais tiveram o peso individual e o teor de cetoprofeno determinado a partir do doseamento.

Foi realizado cálculo médio a partir dos valores determinados, para calcular o teor de KTP em relação ao peso médio e o *Valor de Aceitação*. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 6 e 7.

TABELA 6 – RESULTADOS DA UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS POR VARIAÇÃO DE PESO NOS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS POR COMPRESSÃO

COMPRESSÃO						
F1 (Croscarmelose)		F2 (Crospovidona)		F3 (Amido Glicolato)		
<i>Peso Individual (mg)</i>	<i>Porcentagem calculada (%)</i>	<i>Peso Individual (mg)</i>	<i>Porcentagem calculada (%)</i>	<i>Peso Individual (mg)</i>	<i>Porcentagem calculada (%)</i>	
100	98,65	100	98,95	100	99,17	
100	99,06	102	100,93	101	100,16	
100	99,47	100	98,95	99	98,18	
100	100,29	101	99,94	101	100,16	
101	99,06	99	98,62	100	99,17	
102	99,68	102	100,93	100	99,17	
101	98,65	101	99,94	101	100,16	
99	98,85	99	97,96	102	101,16	
101	99,26	101	99,94	99	98,18	
100	99,68	101	99,94	101	100,16	
Média	100,4	99,26	100,6	99,608	100,4	99,57
DP	0,84		1,075		0,966	
VA	2,02		2,58		2,32	

TABELA 7 – RESULTADOS DA UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS POR VARIAÇÃO DE PESO NOS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS POR LIOFILIZAÇÃO

LIOFILIZAÇÃO						
F1 (Croscarmelose)		F2 (Crospovidona)		F3 (Amido Glicolato)		
<i>Peso Individual (mg)</i>	<i>Porcentagem calculada (%)</i>	<i>Peso Individual (mg)</i>	<i>Porcentagem calculada (%)</i>	<i>Peso Individual (mg)</i>	<i>Porcentagem calculada (%)</i>	
153	101,31	153	101,25	153	101,51	
152	99,99	152	100,49	151	100,54	
151	102,64	151	99,92	150	99,52	
153	101,31	153	101,25	153	101,51	
153	99,33	154	101,91	150	99,52	
151	101,31	153	99,85	153	98,85	
151	101,98	154	101,91	152	100,95	
150	99,99	151	98,89	155	102,84	
152	100,65	152	100,58	152	101,83	
153	101,31	153	101,25	153	101,51	
Média	151,9	100,98	152,6	100,73	152,2	100,86
DP	1,101		1,075		1,549	
VA	3,62		2,64		3,72	

A média da porcentagem declarada (X), dos dois lotes representativos, ficou entre 98,5% e 101,5% sendo assim, a Farmacopeia recomenda considerar M igual a média porcentagem declarada ($M = X$) para o calcular do *Valor de Aceitação* ($VA = ks$).

Os *Valores de Aceitação* para os COD por compressão foram de: 2,02 para F1, 2,58 para F2 e 2,32 para F3. Enquanto que para os COD por liofilização os VA foram de: 3,62 para F1, 2,64 para F2 e 3,72 para F3.

Todos os *Valores de Aceitação* estão abaixo do valor máximo estabelecido ($L1 = 15$), portanto há uniformidade de conteúdo de cetoprofeno nos comprimidos produzidos.

3.3.3 Tempo de Desintegração

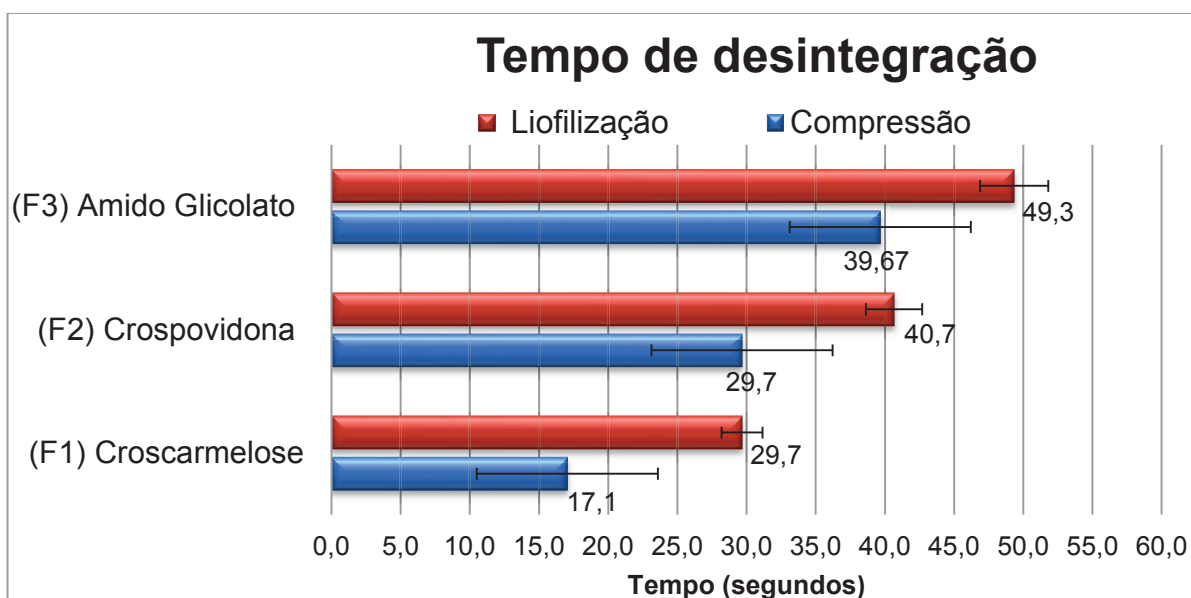
A avaliação do tempo de desintegração é relevante em comprimidos orodispersíveis, pois é um dos parâmetros que os caracteriza. Através deste teste verifica-se o efeito das variáveis de formulação e de processo na fase de desenvolvimento do produto e também na padronização de uma metodologia

reprodutível, seja durante a etapa de produção ou controle de qualidade do COD produzido (AULTON, 2016).

O tempo de desintegração foi avaliado conforme as condições de análise relativas à: quantidade, temperatura do meio e o número de amostragem ($n=6$), estabelecidas na Farmacopeia Americana (USP, 2015).

Os resultados do teste estão apresentados de modo comparativo na Figura 5 e logo observa-se que o tempo de desintegração médio entre as variáveis foi significativo.

FIGURA 5 – TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO (SEGUNDOS), DAS FORMULAÇÕES F1, F2 E F3 DA RESPECTIVA TÉCNICA DE OBTENÇÃO.



A formulação F1, contendo o superdesintegrante Croscarmelose, tanto para técnica de compressão quanto para técnica de liofilização, apresentou o menor tempo de desintegração. Comprimidos orodispersíveis obtidos por compressão, de um modo geral, apresentaram menor tempo de desintegração que os COD por liofilização. Essa diferença pode ser justificada pelo uso da goma xantana que sustenta a formulação e atua como uma matriz polimérica que neste teste entumece o COD, aumentando o tempo de desintegração. Em contrapartida, a adição de glicina contribui para a porosidade, e os superdesintegrantes aceleram a liberação do cetoprofeno e essas propriedades aliadas na formulação contribuem para um tempo de desintegração de no máximo 60 segundos (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009). Todas as formulações tiveram o tempo de desintegração dentro do limite estabelecido (60s) porém, a F1 para compressão apresentou o menor tempo de todo o ensaio.

3.3.4 Dureza, Friabilidade e Textura

Qualquer desenvolvimento de medicamentos deve almejar que estes permaneçam íntegros desde sua produção até o uso pelo paciente. No caso de comprimidos, a dureza e a friabilidade influenciam essa aptidão e por isso devem ser avaliadas.

Estes testes foram realizados apenas com os comprimidos por compressão nas condições estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira e são parâmetros que geram resultados informativos, portanto, não há valores de aceitação especificados para estes ensaios.

Para o teste de friabilidade (% perda de material) e de dureza (resistência a quebra-Newton) foram utilizados 10 comprimidos de cada formulação (BRASIL, 2010).

Para COD por Liofilização, avaliou-se a textura, devido ao processo de produção que contribui com a alta porosidade (SHUKLA *et al.*, 2009).

A tabela 8 apresenta os resultados médio ($n=10$) determinados nos testes.

TABELA 8 – RESULTADOS PARA FRIABILIDADE, DUREZA E TEXTURA

	Dureza (N)	Friabilidade (% de perda)	Textura (N)
(F1) Croscarmelose	39,6	0,5088	1,09
(F2) Crospovidona	57,6	0,3977	1,44
(F3) Amido Glicolato	59	0,9387	2,45

Comprimidos Orodispersíveis apresentam uma dureza relativamente menor que os comprimidos tradicionais, isto contribui com a rápida desintegração. Deste modo, os resultados de dureza, quando analisados com a porcentagem de perda de material (friabilidade), aliados ao tempo de desintegração, foram muito satisfatórios, contribuindo para o transporte e manuseio.

Já em relação a textura os valores para COD também são menores quando comparados aos comprimidos tradicionais, e correspondem a alta porosidade, mas não em demasia, devendo garantir a integridade do COD (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009).

Pode-se ainda, fazer a correlação entre a dureza (Tabela 8) com a densidade compactada (Tabela 5), observando que a formulação contendo croscarmelose apresentou a maior densidade de compactação e a menor dureza quando

comparada as outras formulações. Essa observação pode ser justificada pela porosidade do material do superdesintegrante croscarmelose.

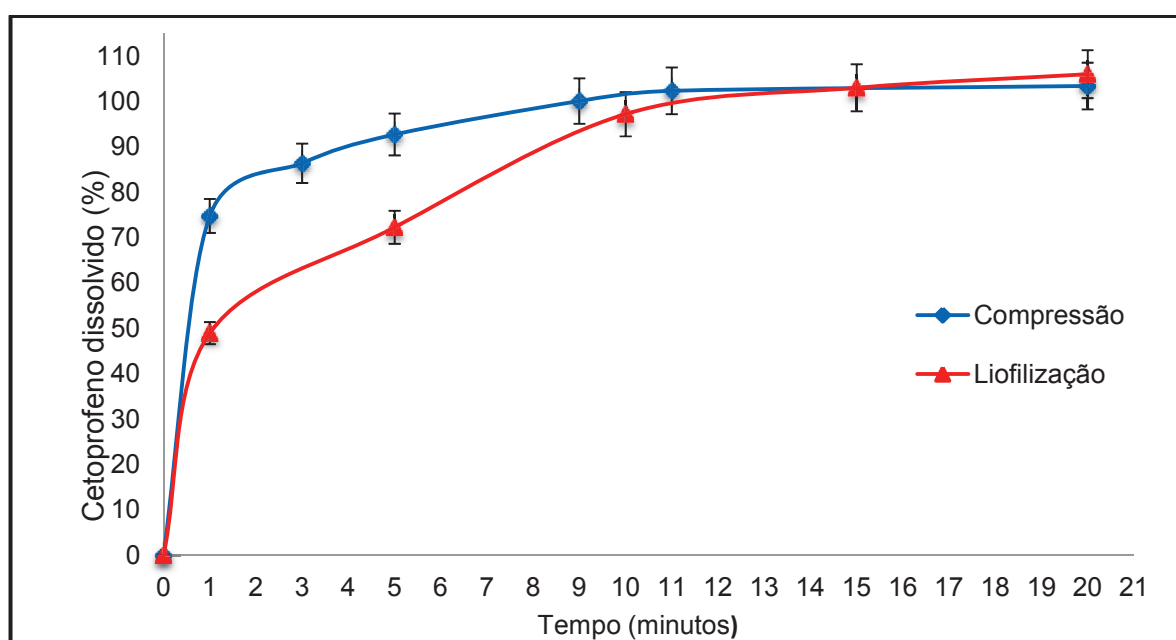
3.4 Perfil de dissolução

A dissolução *in vitro* também é um parâmetro avaliado no desenvolvimento de formas farmacêuticas, pois quantifica o teor do fármaco liberado em relação ao tempo, simulando condições biológicas, presumindo assim, a absorção do fármaco *in vivo*. Por isso, um estudo preciso em relação ao perfil de dissolução contribui com dados mais conclusivos em relação às formulações desenvolvidas (MANADA, PINA E VEIGA, 2002).

Para avaliação do perfil de dissolução, seis ($n = 6$) COD das formulações F1, de ambas as técnicas de produção foram utilizados, visto que estas formulações apresentaram o menor tempo de desintegração e bons resultados nos testes de controle de qualidade.

A Figura 6 apresenta o perfil de dissolução comparativo dos COD por compressão e liofilização, estimando a porcentagem de cetoprofeno liberado em 20 minutos.

FIGURA 6 – PERFIS DE DISSOLUÇÃO DOS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS PRODUZIDOS POR COMPRESSÃO E POR LIOFILIZAÇÃO.



Os tempos de amostragem do ensaio foram diferentes, sendo que, para COD por compressão foi de: 1, 3, 5, 9, 11 e 20 minutos, e para COD por liofilização foi de: 1, 5, 10, 15 e 20 minutos. Essa distinção entre os tempos pode ser observada no comportamento de cada perfil em relação à porcentagem de KTP dissolvido no meio, isto é, COD por compressão apresentam uma velocidade de dissolução mais rápida que os COD por liofilização. Este comportamento é confirmado pelos valores da Eficiência de Dissolução, no qual estão apresentados na Tabela 9.

TABELA 9 – EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO DO CETOPROFENO EM COMPRIMIDOS ORODISERSÍVEIS

	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 4	Cuba 5	Cuba 6	Média ± DP*
Compressão	93,610	94,390	92,689	97,502	93,467	93,854	94,548 ± 1,69
Liofilização	84,869	84,103	87,403	91,971	85,704	91,192	87,087 ± 3,33

* Média ED% ± Desvio Padrão (n=6)

Analisando os resultados, observa-se que COD por compressão apresentam em apenas 1 minuto uma porcentagem de liberação maior que 70 % de KTP no meio, enquanto que os COD por liofilização liberaram menos que 50 % do fármaco. É pertinente ressaltar a avaliação de liberação no tempo de 9 minutos para COD por compressão, pois neste período o cetoprofeno já está praticamente todo dissolvido o que de fato, respalda a liberação imediata do fármaco.

A quantidade de KTP liberado (103%) será equivalente apenas no tempo de 11 minutos para os COD por compressão e em 15 minutos para os COD por liofilização.

Essas considerações foram comprovadas pela Eficiência de Dissolução (ED%), a qual avalia a semelhança entre os perfis de dissolução. A partir dos valores de dissolução, calculou-se a ED% e em seguida analisou-se a similaridade entre elas, por análise estatística de variância (ANOVA). Como esperado, quando comparados os perfis de liberação, os comprimidos orodispersíveis obtidos por diferentes técnicas, se apresentaram estatisticamente diferentes. ($p < 0,05$; $F_c = 19,44$ e $F_t = 4,96$).

Essa diferença expressiva na velocidade de dissolução entre os COD, por ser atribuída ao modo de produção. Assim como ocorreu na avaliação dos tempos de desintegração, a baixa velocidade de dissolução dos COD por liofilização pode ser justificada pelo uso da goma xantana, a qual atua como uma matriz polimérica

entumecendo o COD e assim retardando a liberação do cetoprofeno (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2009).

3.5 Avaliação do processo de desenvolvimento dos COD

A escolha por desenvolver comprimidos orodispersíveis contendo cetoprofeno foi baseada na frequente utilização dos AINEs para analgesia, condição esta que requer liberação imediata do fármaco, também, pela facilidade de ingerir o medicamento sem a necessidade de água e por ser um estudo inovador e tecnológico.

O presente estudo propôs o desenvolvimento de COD utilizando o processo de granulação por via úmida seguida de compressão, e por liofilização após a moldagem da formulação em suspensão. Deste modo, a elaboração farmacotécnica de seis formulações foi realizada variando dois diferentes métodos de obtenção de COD e formulações com três diferentes superdesintegrantes nas mesmas proporções.

Para obtenção dos COD obtidos por compressão, foram realizados a padronização do tamanho dos grânulos e o controle de qualidade do processo de granulação. Os resultados dos testes foram satisfatórios e entre os mais relevantes estão os menores tempos de desintegração, a melhor uniformidade de conteúdo e a velocidade de dissolução mais rápida. Já COD por liofilização apresentaram alta friabilidade, difícil controle na padronização do peso individual e velocidade de dissolução mais lenta.

A comparação dos métodos de produção destes COD permitiu verificar que a técnica de compressão foi mais reprodutível, além de demandar poucos processos e menor tempo de preparo, e também, utilizou equipamentos mais acessíveis. Enquanto que, o método de liofilização requer a moldagem da formulação o que prejudica a uniformidade do produto final e também exigiu maior tempo para o preparo, pois é necessário congelar a amostra e depois liofilizar, além de utilizar equipamentos mais caros, como o liofilizador.

Portanto, os COD por compressão produzidos à partir da formulação F1, apresentaram, dentre todos os ensaios avaliados os resultados mais satisfatórios, elegendo assim a F1 como a melhor formulação de todo o processo de produção.

4 CONCLUSÃO

O processo de desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica contendo cetoprofeno foi satisfatório, inovador e desafiador. Todos os COD produzidos apresentaram resultados dentro das especificações. Contudo, é pertinente destacar que a produção dos comprimidos orodispersíveis pelo método de compressão, apresentou o melhor *Custo x Benefício* em relação ao método de liofilização.

Com relação à variação dos superdesintegrantes, a croscarmelose contribuiu significativamente com a redução no tempo de desintegração e a liberação expressiva do KTP em 20 minutos no estudo da eficiência de dissolução, portanto estabeleceu a formulação F1 (por compressão) como a melhor formulação de todo o processo de produção.

5 AGRADECIMENTOS

Aos professores do laboratório de Controle de Qualidade I – UFPR, que possibilitaram o uso do equipamento para os testes de desintegração, aos técnicos do Laboratório da Tecnologia de Alimentos – UFPR, que viabilizaram e auxiliaram o uso do Texturômetro.

6 REFERÊNCIAS

ALLEN, J. R.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H.C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed; p. 87-262. 2013

ARSHAD, A. K.; SARFARAZ, M. D.; DODDAYYA, H. Design And Evaluation Of Aceclofenac Fast Dissolving Tablets Prepared By Crystallo-Co-Agglomeration Technique. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 3, p.116 - 123. 2011.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K.M.G. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

BRASIL, Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), Brasília, Brasil, 2010.

CAMARCO, W.; RAY, D.; DRUFFNER, A. Selecting superdisintegrants for orally disintegrating tablet formulations. **Pharm Tech**. v. 5, p.1- 4, 2006.

CHANDRASEKHAR, R.; HASSAN, Z.; ALHUSBAN, F.; SMITH, A. M.; MOHAMMED A.R. The role of formulation excipients in the development of lyophilised fast disintegrating tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.72, p.119–129, 2009.

COMOGLU, T.; INAL, O.; YAACOUB, H. B. Formulation and in vitro evaluation of ketoprofen fast - dissolving tablets. **Pharmaceutical Development and Technology**. v.21, n.8, p.901-908, 2016;

FARMACOPEIA PORTUGUESA 9ªEd., INFARMED-Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento: Lisboa, 2009.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ, G.O.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia**. v.16, n.1, p.13-20, 2000.

EMA, European Medicines Agency, Science Medicines Health. Background review for sodium laurilsulfate used as an excipiente. Projeto de relatório publicado em suporte ao documento Q & A. 2015. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/08/WC00191475.pdf <Acesso em 21/01/2018>

FDA, Guidance for Industry: **Orally Disintegrating Tablets** (Rockville, MD, Dec. 2008).

ICH-“Harmonized tripartite guideline: Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1),” in Proceedings of the International Conference on Harmonisation, 2005. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v.27, p.48- 49, 1975.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, C. H. R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Braslian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.43, n.3 p. 436- 446, 2007.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A. Dissolução in vitro na previsão da absorção de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** v. 38, n.4, p. 375-99. 2002.

MENDHAM, J.; DENNEY, R.C.; BARNES, J. D.; THOMAS, M. R. E. V. **Vogel análise química quantitativa** 6ª ed Rio de Janeiro. 2002.

MOORE, J.W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparasion of curves with na emphasis on in-vitro dissolution profiLESS. **Pharmaceutical Technology**. v.20, p. 64 – 74,1996.

OFOEFULE, S. I.; UDEOGARANYA, P. O; OKONTA, J. M. Prediction of in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). *Bollettino Chimico Farmaceutico*. v. 140, n.3, p.187-191, 2001.

PETROVICK, G.F.; KLEINEBUDDE, P.; BREITKREUTZ, J. Orodispersible tablets containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.122, p.137-145, 2018

PFISTER, W.; GHOSH, T.K. Orally disintegrating tablets: products, Technologies and development issues, **Pharmaceutical Technology** v.29, p.136–150, 2005

PORAŻKA, J.; KARBOWNIK, A.; MURAWA, D.; SPYCHALA, A.; FIRLEJ, M.; GRABOWSKI, T.; MURAWA, P.; GRZEŚKOWIAK, E.; SZĄLEK, E. The pharmacokinetics of oral ketoprofen in patients after gastric resection. **Pharmacological Reports**. v.69, n.2, p. 296-299, 2017;

PROPST, C. W. Granulation Characterization, in **Handbook of pharmaceutical granulation technology**, p. 469-484. 2010.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%) **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 43, n.1, p. 79-88, 2007

SHOHIN, I. E.; KULINICH, J. I.; RAMENSKAYA, G. V.; ABRAHAMSSON, B.; KOPP, S.; LANGGUTH P.; POLLI, J. E.; SHAH, V. P.; GROOT, D. W.; BARENDTS, D. M.; DRESSMAN, J. B. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: ketoprofen. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.101, n.10, p. 3593-603, 2012.

SHUKLA D, SUBHASHIS C, SINGH S, MISHRA B. Mouth Dissolving Tablets I: An Overview of Formulation Technology. **Scientia Pharmaceutica**. v.77, p. 309-326, 2009.

SLAVKOVA, M.; BREITKREUTZ, J. Orodispersible drug formulations for children and elderly, **European Journal Pharmaceutical Science** v.75, p. 2-9, 2015.

UNITED STATES PHARMACOPEIA AND THE NATIONAL FORMULARY (USP 38-NF 33. Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, 2015.

UNITED STATES PHARMACOPEIA AND THE NATIONAL FORMULARY (USP 40 - NF 35), Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention, 2017.

VOIGT, R.; BORNSCHEIN, M.; **Tratado de Tecnologia Farmacêutica**. Zaragoza: Acribia, 1982.

WALSH, J.; CRAM, A.; WOERTZ, K.; BREITKREUTZ, J.; WINZENBURG, G.; TURNER, R.; TULEU, C.; Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients. **Advanced Drug Delivery Reviews** v. 73, p14 – 33 2014.

DISCUSSÃO GERAL

O trabalho foi iniciado através do estudo de pré-formulação a partir da determinação dos processos de produção e da seleção dos componentes para as formulações.

A caracterização do estado sólido, apresentada no **Capítulo I**, utilizou análises termoanalíticas e de microscopia. A análise termoanalítica de DSC confirmou o ponto de fusão (96,37 °C) do cetoprofeno e a pureza para KTP puro e KTP granulado, pois, pode-se observar eventos de fusão com picos endotérmicos bem definidos, indicando que o processo de granulação por via úmida não altera as características de pureza nem de cristalinidade do fármaco. Através do estudo cinético não-isotérmico por termogravimetria (TG) foi possível verificar que o KTP granulado apresentou maior energia de ativação ($E_a = 77,30 \pm 0,25 \text{ kJ mol}^{-1}$) sendo portanto mais estável que o KTP matéria prima prévio a granulação.

Para estudo de compatibilidade, por DSC, foi observado apenas uma possível incompatibilidade entre o KTP e o estearato de magnésio. Contudo, essa incompatibilidade está atribuída ao processo de produção do estearato de magnésio, que é composto por diferentes ácidos graxos (principalmente pelo ácido esteárico e ácido palmítico) com diferentes pontos de fusão (faixa de 60 °C - 70 °C) interferindo portanto, nos valores de T_{peak} , T_{onset} e entalpia do KTP. Também, este deslocamento pode ser atribuído à produção de uma impureza (sal de palmitato) ocasionada pela mistura eutética dos dois componentes quando submetidos à alto aquecimento (MURA, GRATTEI, FAUCCI, 2002; PERES-FILHO, 2011; VEIGA *et al.*, 2017). A fim de confirmar os estudos de compatibilidade e a viabilidade das formulações, técnicas de espectroscopia foram realizadas apresentando espectros comparativos entre KTP puro e KTP com excipientes. Utilizando-se técnicas de DRIFT observou-se que não houve modificações nas bandas de absorção, isto é as bandas características (1697 cm^{-1} , 1654 cm^{-1} , 1283 cm^{-1}) do KTP permaneceram nas mesmas posições (VUEBA *et al.*, 2006; BENNACH *et al.*, 2011). O mesmo ocorreu para a utilização das técnicas de Raman e DRX, confirmando que não houve nenhuma interação no estado sólido, portanto os excipientes selecionados são inertes e não interferem nas características espectrais do fármaco. Em relação a características físicas do KTP puro e a mistura deste com excipientes, observou-se em fotomicrografias obtidas por MEV que o KTP puro apresenta-se na forma de

cristais aciculares, e os excipientes apresentam formatos irregulares e ocorreu manutenção desta morfologia do KTP frente aos excipientes após mistura física.

Posteriormente ao estudo de pré-formulação, e caracterização no estado sólido do fármaco frente aos excipientes visando a produção dos comprimidos orodispersíveis, constatou-se a necessidade da validação de metodologias analíticas para quantificação e estudo de dissolução do cetoprofeno nestes comprimidos. Desta forma, o **Capítulo II**, apresenta a avaliação dos parâmetros de especificidade, linearidade, limites de quantificação e detecção, precisão, exatidão e robustez, os quais são estabelecidos de acordo com a Conferência Internacional sobre Diretrizes de Harmonização Q2 (R1) e a RDC 166/2017 (ICH, 2005; BRASIL, 2017).

Em relação à validação para quantificação do cetoprofeno em COD obtidos por liofilização e por compressão, foram encontrados resultados dentro dos limites especificados ($DPR \leq 5\%$) e valores do teor de cetoprofeno entre 95-105% em todos os ensaios. Com o propósito de confirmar a confiabilidade e semelhança entre os dados, análise de variância estatística por ANOVA, certificaram que os resultados da validação não apresentaram diferenças estatísticas significativas, confirmando portanto, tratar-se de um método analítico confiável, reprodutível e robusto para dosesamento do KTP em COD por compressão e por liofilização. Já para validação da metodologia analítica para o estudo de dissolução do KTP os mesmos parâmetros foram avaliados os quais, forneceram resultados dentro dos limites especificados ($DRP \leq 5\%$ e teor de KTP 95% - 105%). Entretanto, para que os resultados fossem satisfatórios a determinação das condições experimentais do estudo, foi fundamentada nas características físico-químicas do cetoprofeno objetivando uma taxa de dissolução efetiva. Para comprovar a eficiência de dissolução, análises estatísticas de variância, realizada por ANOVA, confirmaram a similaridade entre os resultados obtidos, inferindo, portanto, tratar-se de uma metodologia analítica para estudo de dissolução de cetoprofeno em COD por compressão e liofilização válida, reprodutível e robusta.

Após todo estudo de pré-formulação, seguido da validação das metodologias analíticas necessárias para quantificação do cetoprofeno, finalmente realizou-se o desenvolvimento tecnológico dos comprimidos orodispersíveis, descrito no **Capítulo III**, apresentando duas variáveis: os métodos de produção e a utilização de três superdesintegrantes. Um dos métodos utilizados foi a compressão após processo de granulação por via úmida, visando otimizar as propriedades de fluxo da

formulação e o outro método foi a liofilização de formulações em suspensão moldadas em blísteres. O trabalho apresentou três formulações, para cada método, cada qual contendo um dos superdesintegrantes: croscarmelose, crospovidona e amido glicolato.

Durante a produção destes COD foi realizado o controle de qualidade do processo de granulação, uma vez que a produção de granulados contribuiu com resultados satisfatórios no tempo de desintegração e uniformidade de conteúdo. Isso porque, a padronização da partícula é pertinente pois, influencia em algumas características como: taxa de dissolução, biodisponibilidade, variação de peso e propriedades de fluxo (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2013). Já para COD por liofilização testes de controle de qualidade também foram satisfatórios, entretanto, o aspecto físico do produto final, quando comparado aos COD por compressão é significativo. Os tempos de desintegração foram substancialmente maiores e estes comprimidos apresentaram uma maior friabilidade e difícil controle na padronização do peso individual.

Na comparação entre os superdesintegrantes, a croscarmelose, contribuiu significativamente com a redução do tempo de desintegração e com a efetiva dissolução do KTP em 20 min.

CONCLUSÃO GERAL

✓ Estudo de pré-formulação por meio de técnicas termoanalíticas e espectroscópicas confirmaram as características físico-químicas do cetoprofeno e verificaram as compatibilidades fármaco-excipiente viabilizando as formulações propostas;

✓ Cetoprofeno demonstrou ter maior energia de ativação (termoestabilidade) quando granulado em uma solução de álcool 70 % (v/v) que foi utilizada como solução aglutinante;

✓ Dos dois métodos propostos para a produção dos COD, compressão pelo processo de granulação por via úmida foi que apresentou o melhor *custo x benefício*;

✓ Três formulações cada uma contendo um superdesintegrante foram elaboradas. De modo geral as formulações F1 apresentaram os menores tempos de desintegração. Entretanto, esta formulação pelo método compressão foi a mais satisfatória.

✓ Testes de controle de qualidade do processo e do produto final contribuíram para resultados satisfatórios para produção de uma forma farmacêutica inovadora.

✓ Desenvolvimento das metodologias analíticas para doseamento e ensaio de dissolução possibilitaram estabelecer as limitações, reprodutibilidade e robustez dos métodos.

✓ A avaliação dos parâmetros para validar a metodologia de quantificação foi satisfatória, apresentando resultados dentro dos limites especificados ($DPR \leq 5\%$) e valores do teor de cetoprofeno entre 95-105% em todos os ensaios.

✓ A metodologia para estudo de dissolução do KTP também foi validada e apresentou valores dentro dos limites especificados, $DRP \leq 5\%$ e teor de KTP 95% - 105%, estes foram confirmados por análises estatísticas de variância, apresentando diferenças estatísticas não significativas ($p > 0,05$).

✓ O perfil de dissolução comparativo apresentou diferenças significativas, sendo comprovada pelo estudo de eficiência de dissolução.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, V.; KOTHARI, H. B.; MOE, D. V.; KHANKARI, R. K. Drug delivery: Fast-dissolve systems. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology** (Ed. James Swarbrick), Informa Healthcare, New York, p. 1104 –1114, 2006.

ANGIOLUCCI, T.; JUNIOR, J. M. O.; CHAUD, M. V.; ARANHA, N.; FILHO, N. A. Estudos de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de compactação de uma formulação experimental contendo zidovudina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada** v. 33, n. 2, p. 233-243, 2012.

ALLEN JR. L. V; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9. ed. São Paulo: Artmed, 2013.

ARSHAD A.K.; SARFARAZ M. D.; DODDAYYA, H. Design And Evaluation Of Aceclofenac Fast Dissolving Tablets Prepared By Crystallo- Co-Agglomeration Technique. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 3, n.4, p.116-123, 2011

AULTON, M. E.; TAYLOR, K.M.G. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA, A. JR.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 33, n.1, p.27-36, 2012.

ASENSIO, C.; LEVOIN, N.; GUILLAUME, C.; GUERQUIN, M. J.; ROUGUIEG, K.; CHRÉTIEN, F.; CHAPLEUR, Y.; NETTER, P.; MINN. A.; LAPICQUE, F.; Irreversible inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by the coenzyme A conjugate of ketoprofen: a key to oxidative stress induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs? **Biochemical Pharmacology**. v.73, n.3, p. 405-16, 2007.

BANNACH, G.; ARCARO, R.; FERRONI, D. C.; SIQUEIRA, A. B.; TREU-FILHO, O.; IONASHIRO, M.; SCHNITZLER, E. Thermoanalytical study of some anti-inflammatory

analgesic agentes. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. v.102, p.163-170, 2010.

BARTOLOMEI, M.; BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E.; RODOMONTE, A.; Physico-chemical characterization and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Oxford, v. 40, p.1105-1113, 2006.

BELLÓ, C.; SCHEMBERGER, J. A.; MACHADO, W. M.; FERNANDES, D.; VELLOSA, J. C. R. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.36, n.1, p. 123 -130, 2015

BENET, L. Z. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 102, n. 1, p. 34-42, 2013.

BHOWMIK, D.; CHIRANJI, B.; KRISHNAKANTH; PANKAJ.; CHANDIRA, R.M. Fast Dissolving Tablet: An Overview, **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**. v.1, n.1, p.163-177, 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 57, de 18 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, novembro de 2009.

BRASIL, Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Publicada no DOU nº 154, de 12 de agosto de 2010. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), Brasília, Brazil, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**, 5ª Ed. Distrito Federal Brasília. 2010.

BRASIL. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos, 1ª Edição / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011.

BRITTAIN, H.G. Difração de Raios-X: Aplicações Farmacêuticas da Difração de Raios-x em Pós. **Pharmaceutical Technology**, v.5, n.3, p. 22-30, 2001.

BULÁRIO ELETRÔNICO ANVISA – Cetoprofeno - Bula do Profissional, Empresa: MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA, Expediente: 1757822/16-1, data de publicação 16/05/2016, Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp> Acesso em: 15 jun. 2016.

CABRÉ, F.; FERNÁNDEZ F.M.; CALVO L. FERRER X; GARCÍA L. MAULEÓN D. Analgesic, Antiinflammatory, and Antipyretic Effects of S(+)-Ketoprofen In Vivo. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 38, n. 3S-10S, 2017.

CHAN, C.C. PrincipLESS and practices of analytical method validation: validation of analytical methods is time-consuming but essential. **The Quality Assurance Journal**, v. 14, n. 3-4, p. 61-64, 2011.

CHAURASIA, G. A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecuLESS. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. v.7, n.6, p.2313-2320, 2016.

CHEN, Y.; ZOU, C.; MASTALERZ, M.; HU, S., GASAWAY, C.; TAO, X. Applications of Micro-Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) in the Geological Sciences - A Review. **International Journal of Molecular Sciences**. v.16, n.12, p.30223 - 30250, 2015.

DARJI, M. A.; LALGE, R. M.; MARATHE, S. P.; MULAY, T. D.; FATIMA, T.; ALSHAMMARI, A.; LEE, H. K.; REPKA, M. A.; MURTHY, S. N. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. **AAPS PharmSciTech**. v.19, n.1, p12-26, 2018

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. Microscopia Eletrônica de Varredura. Aplicações e preparação de amostras Aplicações e preparação de amostras. Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores. Edição do CEMM - Centro de Microscopia e Microanálises do IDÉIA PUC-RS - **Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento EDIPUCRS**. Porto Alegre. 60p. 2007.

DENARI, G.B.; CAVALHEIRO, E.T.G. **Contribuições ao ensino de Análise Térmica-Desenvolvimento histórico e experimentos**. 70p, São Carlos, RiMa Editora, 2016.

FERRÃO, M. F.; CARVALHO, C. W.; MULLER, E.I.; DAVANZO, C.U. Determinação simultânea dos teores de cinza e proteína em farinha de trigo empregando NIR-PLS e DRIFT-PLS **Ciência e Tecnologia de Alimentos**. v.24, n.3, p. 333-340, 2004.

FDA- Food and Drug Administration, Approved Products. Disponível em <www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Acesso em: 31 maio 2016.

FU, Y.; YANG, S.; JEONG, S.H.; KIMURA, S.; PARK, K. Orally fast disintegrating tablets: Developments, technologies, taste-masking and clinical studies. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems Journal**. v. 21, n.6, p.433-76, 2004.

GIRON, D.; GOLDBRONN, C.; MUTZ, M.; PFEFFER, S.; PIECHON, P.; SCHWAB, P. Solid state characterizations of pharmaceutical hydrates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 453 – 465, 2002.

GHOROI, C.; GURUMURTHY, L.; McDANIEL, D. J.; JALLO, L. J.; DAVÉ, R. N. Multifaceted characterization of pharmaceutical powders to discern the influence of surface modification. **Powder Technology** v. 236, p. 63-74, 2013.

HAHM, H. A. & AUGSBURGER, L. L. Rational design and formulation in **Pharmaceutics dosage forms: tablets**. 3ª Ed, L.L. Augsburguer, S. W.; Livingston, New Jersey, 2008.

HANNAN, P. A.; KHAN, J. A.; KHAN, A.; SAFIULLAH S. Oral Dispersible System: A New Approach in Drug Delivery System. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 78, n.1, p. 2-7, 2016.

HEALY, A. M.; ZELALEM A. W.; KUMAR D.; MADI A. M. Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v.117, n.1, p.25-46, 2017.

HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M.T.; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **Jornal de Pediatria**. v.82, n.5, p.206-212, 2006.

HINRICHS, R.; VASCONCELLOS, M. A. Z. **Espectroscopia micro-Raman. Técnicas instrumentais não destrutivas aplicadas as gemas do RS**. Cap 10. p.145-157, 2014

HLINAK, A. J.; KURIYAN, K.; MORRIS, K. R.; REKLAITIS, G. V.; BASU, P. K. Understanding critical material properties for solid dosage form design. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 1, n. 1, p. 12-17, 2006.

IONASHIRO, M. CAIRES, F. J. GOMES, C.J.D. **Giolito: Fundamentos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial/Calorimetria Exploratória Diferencial**. 2ª Edição. São Paulo: Giz Editorial, 2014.

ICH-“Harmonized tripartite guideline: Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1),” in Proceedings of the International Conference on Harmonisation, 2005. Disponível em: [http:// www.ich.org/fileadmin/Public Web Site/ICH Products/Guidelines/Quality/Q2 R1/Step4/Q2 R1 Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public%20Web%20Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf).

JERMYN, M.; DESROCHES, J.; AUBERTIN, K.; ST-ARNAUD, K.; MADORE, W.J.; MONTIGNY, E.D.; GUIOT, M.C; TRUDEL, D.; WILSON, B. C.; PETRCCA, K. A

review of Raman spectroscopy advances with an emphasis on clinical translation challenges in oncology. **Physics in Medicine & Biology**. v.61, n.63, 2016

KUMAR, S.; GUPTA S. K.; SHARMA, P. K. A Review on Recent Trends in Oral Drug Delivery-Fast Dissolving Formulation Technology. **Advances in Biological Research**. v. 6, n.1, p. 06-13, 2012.

KAWABATA, Y.; WADA, K.; NAKATANI, M.; YAMADA, S.; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1–10, 2011.

LARKIN, P. J. **Infrared and Raman spectroscopy: principLESS and spectral interpretation**. 2ª edição. Stanford, CT, United States, Elsevier, 2017.

LEMOS, H. **Comprimidos Orodispersíveis: aspectos tecnológicos**. 36f Trabalho de Conclusão de Curso (Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia II). Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

LEVOIN, N.; BLONDEAUA, C.; GUILLAUMEA, C.; GRANDCOLAS, L.; CHRETIENB, F.; JOUZEAU, J.Y.; BENOIT, E.; CHAPLEUR, Y.; NETTER, P.; LAPICQUEA, F. Elucidation of the mechanism of inhibition of cyclooxygenases by acyl-coenzyme A and acylglucuronic conjugates of ketoprofen. **Biochemical Pharmacology**. v.68, n.10, p.1957-69, 2004.

MANYIKANA, M.; CHOONARA, Y., ; TOMAR, L.; TYAHI, C.; KUMAR, P.; TOIT, L.C.; PILLAY, V. A review of formulation techniques that impact the disintegration and mechanical properties of oradispersible drug delivery technologies. **Pharmaceutical Development and Technology**. v. 21, n. 3, p. 354-366, 2016.

MATHKAR S.; KUMAR S.; BYSTOL A.; OLAWOORE K.; MIN D.; MARKOVICH R.; RUSTUM A. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 49, n.3, p.627-3, 2009.

MORA PC, CIRRI M, MURA P. Differential scanning calorimetry as a screening technique in compatibility studies of DHEA extended release formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v.42, p.3-10, 2006.

MORISSETTE, S. L.; ALMARSSON, O.; PETERSON, M. L.; REMENAR, J. F.; READ, M. J.; LEMMO, A. V.; ELLIS, S.; CIMA, M. J.; GARDNER, C. R. High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n.3, p. 275-300, 2004

MURAKAMI. F. **Omeprazol Sódico: caracterização das propriedades físico-químicas e desenvolvimento de comprimidos gastro-resistentes**.139f. Tese (Doutorado em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

MURA, P.; GRATTEI, P.; FAUCCI, M. T. Compatibility studies of multicomponent tablet formulations. DSC and experimental mixture design. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** v.68, n.2, p.541–551, 2002.

NAND, P.; VASHIST, N.; ANAND, A.; DRABU, S. Mouth dissolving tablets - A novel drug delivery system. **International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology**. v 1, n. 3, p. 1-7, 2010.

NIE, H.; BYRN, S.R.; ZHOU, Q. Stability of pharmaceutical salts in solid oral dosage forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v.43 n.8, p.1215-1228., 2017.

OZAWA, T. Kinetic analysis of derivative curves in thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis**, v. 2, p.301-324, 1970.

PALOMER, A.; PASCUAL, J.; CABRÉ, M.; BORRÀS, L.; GONZÁLEZ, G.; APARICI M.; CARABAZA, A.; CABRÉ, F.; GARCÍA, M.L.; MAULEÓN, D. Structure-Based design of Cyclooxygenase-2 Selectivity into Ketoprofen. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v.12, n.4, p. 533-597, 2002.

PATRA, C. N.; PANDIT, H. K.; SINGH, S. P.; DEVI, M. V. Applicability and comparative evaluation of wet granulation and direct compression technology to Rauwolfia serpentina root powder: a technical note. **AAPS PharmSciTech**.v.9, n.1, p.100 - 4, 2008.

PRAKYA V.; SACHIN, T. V. Advances in analytical techniques used in predicting drug-excipient interactions. **International Journal of Pharmacy and Technology** v.6, n.1, p. 6388-6417, 2014.

PENCE, I.; JANSEN A. M. Clinical instrumentation and applications of Raman spectroscopy. **Chemical Society Reviews**. v.45, p.1958-1979, 2016

PERES-FILHO, M.J.; GAETI, M. P. N.; OLIVEIRA, S. R.; MARRETO, R. N.; LIMA E. M. Thermoanalytical investigation of olanzapine compatibility with excipients used in solid oral dosage forms. **Journal of Thermal Analysis**. v.104, n.1, p. 255–60, 2011

PRATEEK, S.; RAMDAYAL, G.; KUMAR, S.U.; ASHWANI, C.; ASHWINI, G.; MANSI, S. Fast dissolving tablets: A new venture in drug delivery. **American Journal of PharmTech Research**. v.2, n.4, p.252-79, 2012.

RAKESH, P.; MONA, P.; PRABODH, S. C.; DHIRENDER, K.; SANJU, N. Orally disintegrating tablets - Friendly to pediatrics and geriatrics. **Archives of Applied Science Research**. v. 2, n.2, p.35-48, 2010.

RAMIREZ, D. G.; ROBLESS, L. V. Contrasting the crospovidones functionality as excipients for direct compression. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.51, n.1, p.1-18, 2015.

RATTI, C. Hot Air and Freeze-drying of High-value Foods: a review, **Journal of Food Engineering**. v. 49, n. 4, p. 311-319, 2001.

RENÇBER, S.; KARAVANA, S. Y.; ÖZYAZICI, M. Bioavailability File: Ketoprofen. **Journal Pharmacy Science**. v. 34, p. 203-216, 2009.

SANDEEP, D. J.; RAHUL, N. K., CHETAN, M. J.; BHARAT, W. T.; VIJAY, R. P. Formulation And Evaluation Of Fast Dissolving Oral Film Of Levocetirizine dihydrochlorid, **International Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 4, n.1, p. 337-441, 2012.

SARRAGUÇA, M. C.; CRUZ, A. V.; SOARES, S. O.; AMARAL, H. R.; COSTA, P. C.; LOPES, J. A. Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** v. 52, p. 484-492, 2010.

SERVINGNATURE, HEALTHY BODY HEALTHY MINDY – Disponível em: <http://servingnature.blogspot.com.br/2013/04/what-are-nsaids-their-uses-and-side.html> Acesso em 27/01/2018

SHOUKRI, R. A.; AHMED, I. S.; SHAMMA, R. N. In vitro and in vivo evaluation of nimesulide lyophilized orally disintegrating tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 73, n.1, p.162-171, 2009.

SIDDIQUI, M.N.; GARG, G.; SHARMA, P.K. Fast dissolving tablets: Preparation, characterization and evaluation: An overview. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**. v.2, p.87-96, 2010.

SILVA, J. M. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica e estudo de estabilidade de tigeclina em produto farmacêutico**. 207f. Tese (doutorado em farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F.J.; NIEMAN, T. A. PrincipLESS d'analyse instrumentale. 5ª Edição, BruxelLESS, Paris, De Boeck, 2003.

SNELLINGS, R.; MACHIELS, L.; MERTENS, G.; ELSEEN, J. Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitized turfaceous rocks. **Geological Society of Belgium**. v. 13, n.3, p.183-196, 2010.

THIRUVENGADAM, E.; VELLAISAMY, G. Polymorphism in pharmaceutical ingredients: A review. **World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences**. v.3, n. 3, p.621-633, 2014.

UNITED STATES PHARMACOPEIA AND NATIONAL FORMULARY (USP 38 - NF 33), Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention, 2015.

UNITED STATES PHARMACOPEIA AND NATIONAL FORMULARY (USP 40 - NF 35), Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention, 2017.

VEIGA, A.; OLIVEIRA, P. R.; BERNARDI, L. S.; MENDES, C.; SILVA, M. A. S.; SANGOI, M. S.; JANISSEK. P. R.; MURAKAMI, F. S. Solid-State Compatibility Studies of a Drug without Melting Point: The Case of Omeprazole Sodium. **Journal of Thermal Analysis**. doi:10.1007/s10973-017-6756-8, 2017

WHODZIMIERZ, W.; RENATA, Z, WORDLICZEK, J.; DOBROGOWSKI, J.; KORBUT, R. Influence of pre-operative Ketoprofen administration (Preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. **Polish journal of pharmacology and pharmacy**. v. 56, n.5 p. 547-552, 2004