
MICROPARTÍCULAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA CONTENDO CETOPROFENO.

MODIFIED RELEASE MICROPARTICLES CONTAINING KETOPROFEN.

Isabelle Cristina Teixeira Silva^{1*}; José Raul Tavares¹; Amanda Martinez Lyra²

1 - Discentes do curso de graduação em Farmácia, do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais.

2 - Doutoranda em Ciências Farmacêuticas Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG/UNICENTRO).

RESUMO:

O cetoprofeno é um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais, amplamente utilizado para o tratamento de inflamações e dores em geral. Seu mecanismo de ação é baseado na inibição não seletiva da enzima COX, o que acarreta diversos efeitos colaterais. Outra alavanca das reações adversas é devido ao seu tempo de meia vida curta no plasma, requisitando frequentes administrações. Este trabalho teve como objetivo revisar a literatura a fim de reunir informações sobre técnicas e polímeros utilizados para a produção de micropartículas com cetoprofeno. Foram encontrados 36 artigos sobre microencapsulação de fármacos, destes 13 artigos foram selecionados, os quais descreviam micropartículas de liberação prolongada de cetoprofeno. Notou-se uma maior prevalência do uso da técnica física, como spray drying e polímeros da família acrilatos. Seis desses estudos quantificaram o rendimento eficiente no encapsulamento, adaptando o fármaco para a liberação prolongada, o que possivelmente irá diminuir os efeitos colaterais e aumentar adesão terapêutica, mas isso não quer dizer que as outras micropartículas obtidas não exerceram o papel de modular a liberação do fármaco.

Palavras-chaves: Micropartículas; Cetoprofeno; Liberação prolongada.

ABSTRAT:

Ketoprofen is a drug of the non-steroidal anti-inflammatory class, widely used for the treatment of inflammation and pain in general. Its mechanism of action is based on the non-selective inhibition of the enzyme COX, which causes several side effects. Another lever of the adverse reactions is due to its short half-life in plasma, requiring frequent administration. This work aimed to review the literature in order to gather information on techniques and polymers used for the production of microparticles with ketoprofen. Thirty-six articles on drug microencapsulation were found, from these 13 articles were selected, which described prolonged release microparticles of ketoprofen. There was a higher prevalence of the use of the physical technique, such as spray drying and polymers of the acrylates family. Six of these studies quantified the efficient yield in the encapsulation, adapting the drug for prolonged release, which possibly will decrease side effects and increase therapeutic adherence.

Keywords: Microparticles; Ketoprofen; Extended release.

1. INTRODUÇÃO

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos amplamente utilizados

utilizados devido seu vasto espectro de ação, possuem propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. O mecanismo de ação se dá pela inativação das enzimas COX 1 e 2 (enzimas ciclo-oxigenase) que inibe a biossíntese de prostaglandinas. Os AINEs podem atuar sobre as duas enzimas, provocando o aumento dos efeitos colaterais ou ser seletivos para COX-2, diminuindo tais efeitos (CARVALHO, 2010, FURST; ULRICH, 2010; LUCAS et al., 2019).

Um exemplo de AINE não seletivo é o cetoprofeno, indicado para tratamento de processos dolorosos e inflamatórios. Sua absorção é rápida e ocorre no trato-gastrointestinal, possui concentração plasmática máxima de 0,7-0,9 µg/mL em uma dose entre 50 a 100 mg e seu tempo de meia-vida é de apenas 20 minutos (MARTINDALE, 1999). Necessitando de até três administrações diárias por via oral, expondo o estômago a uma alta quantidade de cetoprofeno, o que pode gerar alguns danos como irritação, úlcera gástrica e sangramento gastrointestinal, além de afetar outros órgãos como coração e rins. Portanto, as propriedades farmacocinéticas do cetoprofeno o tornam um medicamento ideal para a preparação de formulações de liberação modificada (ZHENG et al., 2010).

As formulações de liberação modificada comparadas as formulações convencionais, permitem diminuição dos picos de concentrações plasmáticas do fármaco, redução no número de administrações do medicamento, e por consequência reduz os efeitos colaterais, aumenta a adesão terapêutica e diminui o custo do tratamento (LANZILLOTTI, 2012).

Uma das formas de liberação modificada são as micropartículas, que apresenta vantagens na fabricação e sobre as características do fármaco nelas empregadas. As micropartículas apresentam como principais características a versatilidade de aplicação através de diferentes vias de administração, maior eficácia terapêutica, diminuição da toxicidade, maior tempo de permanência na circulação, administração segura e em menor número de doses, graças a grande variedade de polímeros e métodos de obtenção. Com características de liberação prolongada ou retardada do princípio ativo (AHMAD et al., 2011).

No desenvolvimento das micropartículas, o princípio ativo é envolto por um revestimento, muitas vezes, polimérico, de modo que o fármaco fique reservado em um núcleo (microcápsulas), ou disperso na matriz (microesferas). Alguns métodos podem ser aplicados nesse processo, sendo métodos físico-químicos, como dupla-emulsão, métodos químicos, como polimerização interfacial e os métodos físicos como a secagem por aspersão (spray drying) (DESAI; PARK, 2007).

Os principais requisitos para a técnica ser aprovada e utilizada, são: processo rápido, simples, reprodutível, ter baixo custo e rendimento elevado, ser compatível em escala industrial, além de ser eficientes (SOSNIK; SEREMETA, 2015).

Enquanto os polímeros, utilizados como material de revestimento, devem ser escolhidos de acordo com as características desejáveis da micropartícula, ou seja, biocompatibilidade, biodegradabilidade, bioadesividade, liberação do ativo, entre outros. Os polímeros sintéticos são uma das classes mais versáteis para utilização nas formas farmacêuticas, sendo os derivados de acrílico/metacrílico, derivados da celulose, alginatos, quitosana e os derivados dos ácidos polilático/poliglicólico, os mais utilizados (ALENCAR, 2014; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA. 2010).

Assim, o principal objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura para reunir informações sobre polímeros e técnicas utilizados na encapsulação de cetoprofeno.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este artigo refere-se a uma revisão bibliográfica realizada em base de dados aberta, através da busca de referências sobre o uso de formulação com o fármaco cetoprofeno em liberação prolongada a partir do emprego de micropartículas, usando as seguintes bases de dados e ferramentas de pesquisa: Medline, Scientific Eletronic Li-brary Online (Scielo), Pubmed e Google Acadêmico. Os descritores usados foram: cetoprofeno – liberação modificada – micropartículas.

A pesquisa foi realizada de agosto de 2019 a maio de 2020, sendo selecionados artigos de revisão sistêmica, estudos comparativos, ensaios clínicos controlados e/ou estudos de coorte. Para tanto, utilizou-se os idiomas português e/ou inglês, publicados há no máximo 10 anos (2009-2019).

Para a coleta dos materiais foi feita a leitura do título e do resumo, sendo os critérios de inclusão: artigos que continham estudos sobre encapsulação do princípio ativo cetoprofeno.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 115 artigos relacionados aos descritores, após uma filtragem foram selecionados 36 artigos relacionados à encapsulamento de cetoprofeno e a técnica de liberação modificada de fármacos. Onde 13 descreveram diretamente a

microencapsulação de cetoprofeno com diversos polímeros como eudragit, PVP (polivinilpirrolidona), acrilatos e até mesmo cera de carnaúba. As técnicas variaram desde a secagem por pulverização até congelamento e refrigeração com CO₂.

Os 13 artigos que descrevem micropartículas de cetoprofeno 100% obtiveram resultados positivos em sua pesquisa. Dentre as técnicas utilizadas para obter as micropartículas, 30,76% eram técnicas físico-químicas, enquanto 7,69% dos pesquisadores utilizaram técnica química e 61,53% das pesquisas utilizaram técnicas físicas para a produção das micropartículas.

3.1 TIPOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

O termo liberação de fármaco consiste como e de qual forma o medicamento pode fornecer o princípio ativo no local, na velocidade e no tempo apropriado. E controlá-los é útil quando se almeja prolongar o efeito farmacológico, determinar um sítio específico de ligação para o fármaco, reduzir os efeitos colaterais e os riscos de toxicidade (LANZILLOTTI, 2012).

Na liberação convencional não há controle de liberação, a forma farmacêutica é preparada para que libere o fármaco rapidamente após a administração. Enquanto a liberação modificada permite algumas formas de liberação:

- Liberação prolongada ou sustentada: é lenta e contínua, onde não existe um pico de concentração do princípio ativo muito significativo.
- Liberação retardada: o início da liberação do fármaco é tardio, porém ocorre o pico de concentração do princípio ativo;
- Liberação repetida: ocorre liberação do princípio ativo em no mínimo duas doses, mas na mesma forma farmacêutica. Podendo ser uma imediata e outra retardada ou prolongada;
- Liberação vetorizada: é concentrada e dirigida a um determinado sítio de absorção do princípio ativo (ANSEL; ALLEN JR.; POPOVICH, 2013; AULTON, 2005; PEZZINI; FERRAZ, 2007; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996).

Os sistemas de liberação modificada apresentam diversas vantagens em seu uso, mas como qualquer outra forma farmacêutica também exibem algumas desvantagens, no quadro 1 estão expostas as vantagens e desvantagens desses sistemas.

Quadro 1: Vantagens e desvantagens sistema de liberação modificada

Liberação Modificada	
Vantagens	Desvantagens
Diminuição dos picos de concentração plasmática do fármaco	Período longo para atingir concentração plasmática esperada
Diminuição do risco de toxicidade	Possível variação de biodisponibilidade
Diminuição dos efeitos colaterais	Realça o efeito de primeira passagem
Redução do número de administrações	Falta de flexibilidade na dosagem
Redução do custo da terapêutica	O preço unitário é mais caro do que o preço unitário de um medicamento com liberação convencional
Aumento da adesão medicamentosa	Em caso de sobredosagem pode ocorrer concentração constante

Fonte: ANSEL; ALLEN JR.; POPOVICH, 2000; RANADE, 1991

Para tornar a liberação do fármaco modificada existem algumas técnicas disponíveis, entre elas a microencapsulação do princípio ativo.

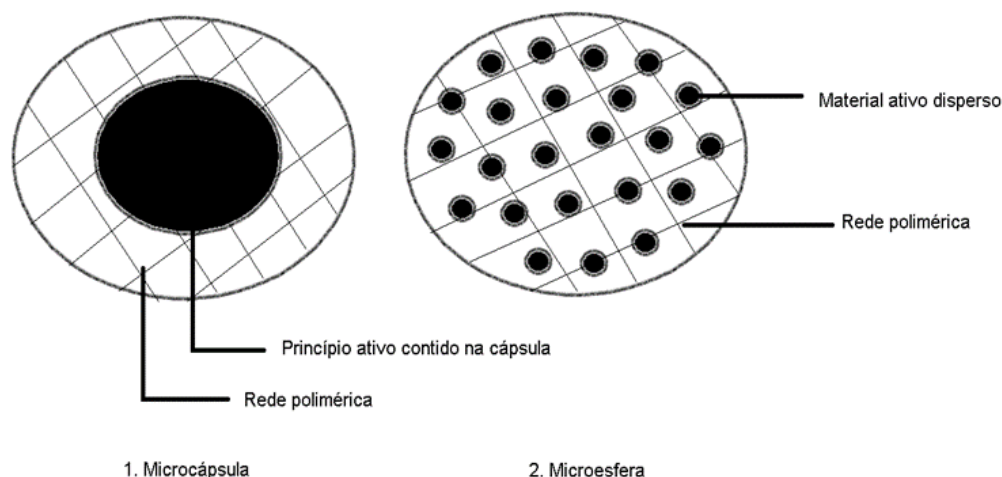
O processo de microencapsulação consiste em recobrir e reter o princípio ativo com um polímero, com intuito de protegê-lo de interações físicas e químicas indesejáveis, alterar suas propriedades físico-químicas inconvenientes e controlar sua velocidade de liberação. As micropartículas podem apresentar diferentes formas e tamanhos dependendo do polímero escolhido (o que recobre o princípio ativo) e da tecnologia utilizada para sua encapsulação (MENEZES et al., 2013).

3.2 MICROPARTÍCULAS

As micropartículas são classificadas de acordo com a sua distribuição na forma farmacêutica, podendo ser uma microcápsula: sistema do tipo reservatório (o princípio ativo é totalmente envolto pelo polímero); ou uma microesfera: sistema monolítico (o princípio ativo é disperso no encapsulante), como mostra a Figura 1 (AZEREDO, 2005; MATTÉ;

ROSA, 2013; NAZZARO et al., 2012; NESTERENKO et al., 2013; PASIN; AZÓN; GARRIGA, 2012; RAY; RAYCHAUDHURI; CHAKRABORTY, 2016).

Figura 1: Esquema ilustrativo de micropartículas e microesferas



Fonte: O autor, 2020

Existem diversas técnicas que possibilitam a produção de micropartículas. A escolha do método depende do material que deseja ser encapsulado, do tamanho das micropartículas, do mecanismo de liberação e das propriedades físico-químicas esperadas. Entre as técnicas mais utilizadas estão: secagem por atomização/aspersão (spray drying), Spray-congealing, gelificação, evaporação emulsão solvente, extrusão, gelificação, leiteo fluidizado, co-cristalização, polimerização facial, entre outros (MENEZES et al., 2013).

Na técnica de microencapsulação ocorre o revestimento de substâncias sólidas, líquidas ou gasosas, podendo formar cápsulas de diferentes tamanhos. As quais podem liberar seu conteúdo de forma modificada e em condições específicas, que irão depender da natureza do material encapsulante utilizado (MENEZES et al., 2013).

Existem diversas finalidades para encapsular algum material, como transformar substância líquida em sólida, para melhorar sua estabilidade, separar substâncias reagentes, para controlar suas reações, reduzir volatilidade de líquidos, mascarar características organolépticas desagradáveis, proteger contra umidade, luz e calor, para aumentar a vida útil do produto, reduzir toxicidade de substâncias e controlar a liberação das mesmas (FAVARO-TRINDADE; PINHO; ROCHA, 2008; MIRZAEI; POURJAFAR; HOMAYOUNI, 2012).

Essas micropartículas podem apresentar variações de tamanho de 1 a 1000 μm e

podem possuir diferentes formas, isso depende do polímero utilizado (FAVARO-TRINDADE; PINHO; ROCHA, 2008; FRITZEN-FREIRE et al., 2013).

Diversas substâncias podem ser encapsuladas, como ácidos, óleos, fármacos, aminoácidos, enzimas, microrganismos, entre outros. O material encapsulante pode apresentar diversas propriedades e cada tipo determinará as aplicações e a melhor técnica para produzir as micropartículas (FAVARO-TRINDADE; PINHO; ROCHA, 2008; FRITZEN-FREIRE et al., 2013).

3.3 POLÍMEROS

No sistema matricial de distribuição de fármacos é necessário o uso de polímeros para a formulação de micropartículas, os quais são capazes de modular a liberação do fármaco e sua ação terapêutica. No mercado atualmente há diversas opções de polímeros, desde os naturais até os sintéticos, que podem ser divididos em grupos: polímeros insolúveis inertes (aqueles que mantem sua estrutura por mais tempo), polímeros insolúveis em água e erodíveis (o mecanismo de liberação do princípio ativo ocorre por difusão e/ou erosão) e os polímeros hidrofílicos (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Gue e colaboradores (2014) analisaram a liberação acelerada de micropartículas de cetoprofeno a partir de três polímeros: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), poli-1-vinilpirrolidona-co-acetato (PVPVA) e polivinilpirrolidona (PVP). As micropartículas obtidas com os polímeros HPMC e PVPVA obtiveram liberação mais rápida, enquanto em PVP a liberação foi mais lenta, mesmo com sua partícula sendo menor que com os outros polímeros. Com tudo o polímero HPMC manteve o nivelamento da liberação do fármaco, volume e constância, fornecendo a forma farmacêutica mais completa, sendo então o polímero mais promissor.

O polímero hidrofílico HPMC é um derivado da celulose, um dos mais utilizado em sistema de liberação modificada, pois possui capacidade de intumescimento, não possui natureza tóxica ou iônica e assim diminuindo problemas de incompatibilidade. Outra característica é ter alta capacidade de incorporação de princípio ativo, boas características de compressão, exercer poder tampão, tornar a fórmula pH independente, além de ser simples e de baixo custo (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

A PVPVA é um polímero sintético produzido a partir da polimerização das partículas vinil acetato e vinil pirrolidona. A PVPVA possui diversas características relevantes para ser utilizado em formulação de liberação modificada, pois é hidrossolúvel e flexível, sem deixar

de ter ótima adesão (COSTA et al., 2012).

Também solúvel em água, o PVP possui baixa toxicidade e é amorfo, características que ampliam a sua aplicação (AMORIM, 2010).

Oliveira, Nascimento e Lima (2012) escolheram a cera de carnaúba para ser utilizada na formulação de micropartículas de cetoprofeno. Matéria prima promissora, pois apresenta alta biocompatibilidade, disponibilidade e baixo custo. Foram realizadas várias formulações contendo diferentes quantidades de cetoprofeno, desde a proporção cetoprofeno/cera de carnaúba 1:1 até 3:1. As formulações foram analisadas através de testes de quantificação e dissolução, mostrando como resultado microesferas com ótimas propriedades reológicas e sustentação da liberação de cetoprofeno por mais de 24 horas. Indicando então que cera de carnaúba pode ser uma escolha alternativa, com ótimos resultados. Contudo, a eficiência de encapsulação foi em torno de 50%.

Outros autores optaram por polímeros acrílicos, da família Eudragit®, que possuem como função prevenir a liberação do componente ativo no estômago e intestino delgado proximal e promovê-la no íleo terminal ou cólon proximal, sendo assim são bastante utilizados na concepção de sistemas pH-dependentes (ALENCAR, 2014; ALHNAN et al., 2010; AREND, 2017; FREIRE et al., 2006; SEGALE et al., 2012).

Arend (2017) elaborou três formulações contendo Eudragit® L100 e goma gelana (polímero exopolissacarídeo hidrofílico, linear, aniônico, obtido através da fermentação da bactéria *Sphingomonas elodea*, útil para a liberação controlada de fármacos, pois é um sistema bioadesivo). As micropartículas foram preparadas através de secagem por aspersão, e a formulação T2 (Eudragit® L100: goma gelana, 3:1) apresentou o melhor perfil de liberação do cetoprofeno, liberando o fármaco mais lentamente. Após a caracterização das micropartículas foi possível observar o êxito da microencapsulação por esse método, formando microesferas poliméricas com 99% de eficiência de encapsulação.

Os acrilatos também foram utilizados para a produção de micropartículas de cetoprofeno a partir da polimerização por radicais livres induzidos por UV. Khan e colaboradores (2013) obtiveram entre 80 a 100% de material encapsulado, microesferas monodispersas, que permitiram uma constante de 24 horas de liberação sustentada de cetoprofeno. Os acrilatos são reconhecidos por sua eficiência na preparação de sistemas reservatório.

Cerciello e colaboradores (2015) obtiveram micropartículas de cetoprofeno através da técnica gelificação ionotrópica, utilizando alginato, polímero natural polissacarídeo, que possui como características a retenção de água, geleificação, aumento de viscosidade e

estabilidade, propriedades adequadas para a formulação de micropartículas. Os autores realizaram várias amostras com diferentes proporções de princípio ativo e polímero (1:5, 1:10 e 1:20), utilizando a técnica de extração de solvente O/A. Foram analisadas a eficiência de encapsulação, o perfil de liberação das amostras, além de testes in vivo. Nesse estudo obteve-se cerca de 50% de teor de fármaco encapsulado. Os resultados mostraram a formulação 1:20 como a mais promissora, pois retarda a liberação e a absorção de cetoprofeno para 6-7 horas.

Outros trabalhos utilizaram uma combinação de polímeros: Poli-3-hidroxibutirato (PHB) e quitosana. O PHB é um poliéster produzido por bactérias a partir de substratos naturais, suas principais características é a biodegradabilidade e biocompatibilidade. Enquanto quitosana é um polissacarídeo derivado do processo de desacetilação da quitina, que apresenta propriedades mucoadesivas e alta massa molar prolongado à liberação da micropartícula (LINS, 2010; LINS et al., 2014).

Lins (2010) formulou micropartículas de PHB, através da técnica emulsão e evaporação do solvente orgânico O/A. Com as micropartículas prontas foi adicionado a quitosana. A eficiência da microencapsulação determinada foi de 31,4% (PHB-cetoprofeno) e 35,9% (PHB-cetoprofeno-quitosana). A morfologia das micropartículas e o perfil de liberação do fármaco mostraram que a reticulação da quitosana influenciou a liberação dos fármacos, ocorrendo uma diminuição efetiva do efeito burst (liberação imediata do fármaco) e um prolongamento da liberação do fármaco estudado.

Lins e colaboradores (2014) introduziram a quitosana no complexo PHB/cetoprofeno e utilizaram a técnica de secagem por aspersão. Nesse estudo foi determinada a eficiência da encapsulação, que variou de 52,2 a 64%; a liberação in vitro dessas micropartículas também foi analisada pela técnica de espectrofotometria UV-Vis; além da avaliação do uso da quitosana, avaliando a porcentagem de liberação do fármaco. As análises realizadas mostraram que houve diferença no perfil de liberação entre os complexos cetoprofeno-PHB e cetoprofeno-PHB-quitosana, onde as micropartículas com o revestimento de quitosana mostraram uma redução na entrega do fármaco, prolongando a liberação do medicamento e diminuindo o efeito burst e que então as taxas de liberação do mesmo podem ser controladas variando a concentração de quitosana na formulação.

Outros polímeros sintetizados e utilizados em estudos foram o PNVCL (poli-N-vinilcaprolactama) e o PNVCL-co-AA (poli-N-vinilcaprolactama-co-acrílico). Tais polímeros pertencem ao grupo poli-N-vinilamida e exibem como características a termosensibilidade. São não iônicos e solúveis em água, propriedades ideais para produção de micropartículas.

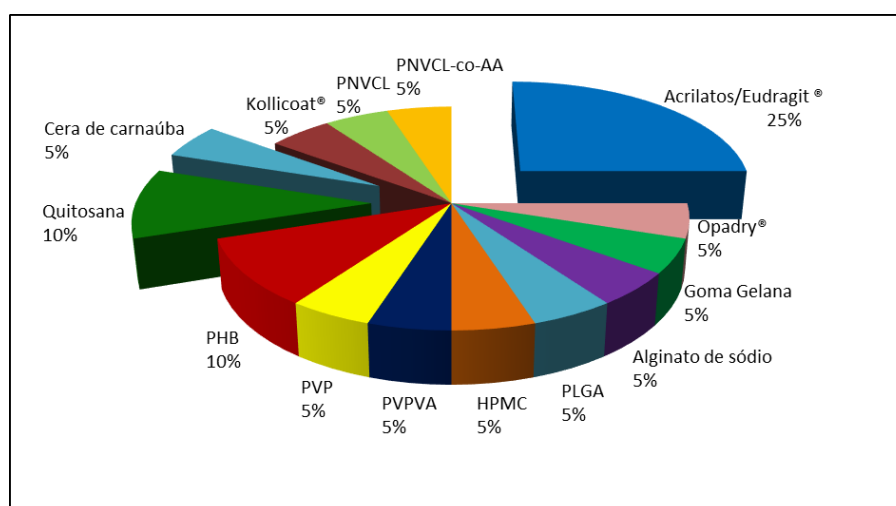
Medeiros e colaboradores (2017) em sua pesquisa sintetizaram os polímeros PNVCL e PNVCL-co-AA por polimerização por radicais livres em solução, os incorporaram ao princípio ativo cetoprofeno por secagem por aspersão e através das análises por difratometria de raios X, espectrometria por varredura eletrônica, obtiveram como resultado biocompatibilidade dos polímeros com o princípio ativo, liberação em temperaturas abaixo de 39°C, mas controlada principalmente pelo pH: as partículas permaneceram intactas no pH 1,2 e apresentaram difusão no pH 7,4. Demonstrando a eficácia do controle do polímero, sendo promissor para aplicação em grande escala. As micropartículas com PNVCL e com PNVCL-co-AA apresentaram 46 e 40% de eficiência de encapsulação, respectivamente.

O PLGA (poli-ácido-lático-co-glicólico) é um copolímero bioreabsorvível, possui como sua principal característica um menor tempo para sua completa degradação. Esse polímero permite diferentes tipos de liberação de medicamentos: durante sua fase inicial de liberação é rápida, “liberação de explosão”; em seguida, ocorre um período de liberação constante e lenta; e por fim uma liberação rápida novamente.

Gasmi e colaboradores (2015) optaram pelo PLGA para obtenção de micropartículas de cetoprofeno. Nesse estudo foram utilizadas quatro cargas diferentes de cetoprofeno na micropartícula: 11,7; 18; 26,3 e 35%. Foi possível analisar que o tempo para o intumescimento das micropartículas foi reduzido conforme o aumento da carga de cetoprofeno, provavelmente pela degradação rápida do PLGA, mostrando que o intumescimento das micropartículas desempenha função decisiva na liberação do princípio ativo. Além disso, o teor de fármaco encapsulado variou de 51,7 a 89,9%.

No Gráfico 1 mostra a relação dos polímeros utilizados na pesquisa realizada.

Gráfico 1: Polímeros utilizados na microencapsulação de cetoprofeno



Fonte: O autor

3.4 TÉCNICAS DE MICROENCAPSULAÇÃO

Existem diversas técnicas de produção de micropartículas poliméricas, que permitem a junção de fármaco e polímero. As principais metodologias consistem na emulsificação por extração/ evaporação do solvente, coacervação e metodologias físicas. Para a escolha da técnica deve-se analisar o tipo de fármaco e polímero escolhido, finalidade terapêutica e reprodutibilidade (SEVERINO et al., 2011).

Emulsificação ou evaporação de solvente permite a incorporação de fármacos hidrossolúveis ou lipossolúveis, esta técnica permite secagem de meio emulsionado do tipo O/A, O/O ou em emulsões múltiplas (A/O/A) (LI; ROUAUD; PONCELET, 2008).

A coacervação ocorre a partir da dessolvatação do polímero e a sua separação da solução polimérica pela diferença de densidade entre eles. Pode ocorrer em meio não aquoso, por alteração de temperatura ou por adição de um “não-solvente” (solvente orgânico que provoca a dessolvatação do polímero) (SEVERINO et al., 2011)

Outro tipo de metodologia são as técnicas físicas que acontecem através da utilização de equipamentos: injetores, estacionários ou giratórios, que são sub classificadas de acordo de como ocorre a microencapsulação: atomização, nebulização ou aspersão (também conhecida por spray drying), fusão (técnica de spray-congealing: ocorre a passagem do estado líquido dos polímeros para sólidas através de congelamento), fluidificação (no ar ocorre a formação das micropartículas, técnica conhecida por leito fluidizado) e extração de solvente por aerossol (MU et al., 2004).

Diversos autores optaram pela técnica de secagem por aspersão (AREND, 2017; GUE et al., 2014; LINS, 2010; LINS et al., 2014; MEDEIROS et al., 2017).

Gue e colaboradores (2014) optaram por utilizar técnica de pulverização e por fim foi observado que as micropartículas provenientes desse método de secagem tendem a aumentar a taxa de liberação de fármacos solúveis.

Lins (2010) utilizou dois tipos de polímeros quitosana em uma concentração de 1% em ácido acético e o polímero PHB, foram submetidos a agitação por 24 horas e depois colocados no equipamento spray dryer que realiza secagem por aspersão. Através da determinação do teor do fármaco, pela equação (quantidade de fármaco encapsulado / quantidade total de fármaco adicionado) X 100, foi observado 100mg de micropartículas e considerou 100% de eficiência de encapsulação. As micropartículas contendo apenas PHB e cetoprofeno obtiveram como valor médio de encapsulação de 31,4% e aquelas que continham em conjunto com o polímero PHB também quitosana obtiveram 35,9%,

demonstrando que não há perda de encapsulação por spray drying.

Outro estudo também utilizou a técnica de spray drying para a formulação de micropartículas, porém os autores primeiro modelaram as micropartículas com PHB e cetoprofeno a partir da técnica de emulsão/evaporação O/A, posteriormente adicionaram uma solução aquosa de quitosana e aplicaram a técnica de spray dryer. Através de análises e cálculos foi demonstrando eficiência na encapsulação entre 52,5 e 64,0% nas formulações testadas (LINS et al., 2014).

Medeiros e colaboradores (2017) também optaram pela técnica de atomização. Através de análises foi possível detectar presença de 46% de cetoprofeno na micropartícula com o polímero PNVCL e 40% de cetoprofeno utilizando o polímero NVCL, mostrando um encapsulamento com rendimento baixo.

Oliveira, Nascimento e Lima (2012) prepararam as micropartículas de cetoprofeno pela técnica de congelamento de emulsão. As combinações obtiveram microesferas com ótimas propriedades reológicas, alta porcentagem de princípio ativo e sustentaram a liberação prolongada por mais de 24 horas. Um exemplo de resultado foi a micropartícula G2 que atingiu uma carga de 51,11% de cetoprofeno com uma excelente morfologia.

Gasmi e colaboradores (2015) optaram por utilizar o método de extração/evaporação de solvente óleo em água, utilizaram diversas quantidades de cetoprofeno, desde 0,6 até 45,2% e o polímero PLGA. As micropartículas carregadas com 0,6% de cetoprofeno obtiveram 51,7% de eficiência, quanto às partículas carregadas com 45,2% de cetoprofeno obtiveram 89,9% de eficiência no encapsulamento.

No estudo de Alhnan e colaboradores (2010) as microesferas foram obtidas por emulsão, seguida de solidificação. O teste para analisar a eficiência da encapsulação mostrou para o cetoprofeno entre 90 a 91% de eficiência no encapsulamento, variando de acordo com o polímero utilizado.

Cerciello e colaboradores (2015) prepararam três formulações com diferentes proporções de cetoprofeno:polímero (1:5, 1:10 e 1:20), formularam uma solução e utilizaram o equipamento microencapsulador eletrostático NISCO VAR-D, que utiliza de uma força eletrostática para capturar as gotas da ponta de seu bico para torna-las uma solução de gelificação. A formulação 1:20 obteve o melhor resultado de encapsulamento e liberação, foi capaz de prolongar a liberação e absorção do princípio ativo para até 7 horas após a ingestão.

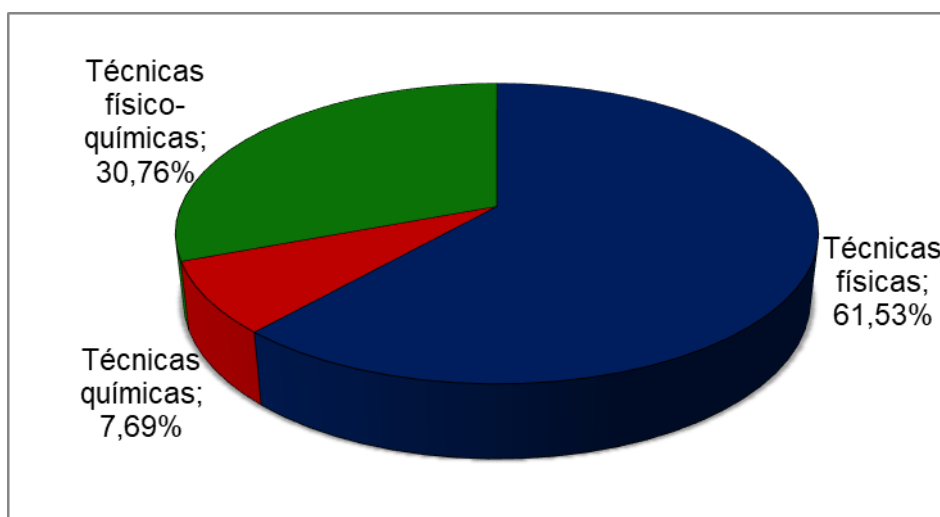
Segale e colaboradores (2012) inovaram na técnica de produção de micropartículas, optaram por utilizara a técnica "VarioSol", que utiliza CO₂ como agente

pulverizador e refrigerador, formando as micropartículas. O cetoprofeno foi dissolvido em excipientes pré-determinados de acordo com suas características, em seguida a solução é pulverizada através de um bico presente no equipamento, onde encontra um fluxo de CO₂ denso em rápida expansão, que atomiza imediatamente a solução. Foram obtidas micropartículas de pequeno diâmetro, com uma carga de 40% de cetoprofeno e ótimas propriedades de fluxo. Estudos in vitro indicaram retardo de liberação em meio ácido e em contrapartida liberação em tampão fosfato pH 6,8.

A metodologia mais utilizada pelos autores revisados foi a microencapsulação por aspersão, a qual obteve uma média de 71% de encapsulação.

O Gráfico 2 mostra os métodos utilizados para microencapsulação de cetoprefeno pelos autores, dividido em método físico, química ou físico-químico.

Gráfico 2: Métodos utilizados para microencapsulação



Fonte: O autor, 2020.

O quadro 2, expõe os artigos que obtiveram bons resultados de encapsulação.

Quadro 2: Micropartículas que obtiveram eficiência no encapsulamento

FORMULAÇÃO	POLÍMEROS	TÉCNICA	E.E.	REFERÊNCIA
Comprimidos com pellets revestidos	Opadry® 94K; Eudragit® FS 30D	Extrusão-esferonização-revestimento	-	ALENCAR, 2014
Micropartículas	Eudragit® L100; S100	Emulsão-solidificação	90,0-91,1%	ALHNAN et al., 2010
Micropartículas	Eudragit® L100 e goma gelana	Secagem por aspersão	99,0-99,1%	AREND, 2017
Grânulos	Alginato de sódio	Gelificação ionotrópica/ bico vibratório	48,2-53,0%	CERCIELLO et al., 2015
Micropartículas	PLGA	Extração O/A-evaporação do solvente	51,7-89,9%	GASMI et al., 2015
Micropartículas	HPMC; PVPVA; PVP	Secagem por aspersão	-	GUE et al., 2014
Microgrânulos	Acrilatos/Eudragit®	Fluxo contínuo	80,0-100,0%	KHAN et al., 2013
Micropartículas	PHB; PHB e quitosana	Secagem por aspersão	31,4; 35,9%	LINS, 2010
Micropartículas	PHB; PHB e quitosana	Secagem por aspersão	52,2-64,0%	LINS et al., 2014
Micropartículas	PNVCL; PNVCL-co-AA	Secagem por aspersão	46%; 40%	MEDEIROS et al., 2017
Micropartículas	Cera de carnauba	Emulsão-congelamento	40,4-51,1%	OLIVEIRA; NASCIMENTO; LIMA, 2012
Pellets	Kollicoat® EMM 30D	Extrusão-esferonização-revestimento	-	PEZZINI; FERRAZ, 2007
Micropartículas	Eudragit® L100; S100; NE40D	Pó flexível por VarioSol	38,4-40,4%	SEGALE et al., 2012

Fonte: O autor, 2020

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de técnicas para modular a liberação de medicamentos vem sendo muito utilizada na indústria farmacêutica, pois oferece características vantajosas ao fármaco, aumento a adesão terapêutica e a qualidade de vida do paciente.

A microencapsulação é um método muito utilizado para modular a liberação do fármaco, pois dependendo da técnica e do material de revestimento utilizados podem aumentar a eficácia de muitos princípio ativos, pois é capaz de aumentar estabilização do material encapsulado, protegê-lo, controlar reações oxidativas, liberar o fármaco de forma

controlada, mascarar características organolépticas indesejáveis e reduzir a toxicidade do princípio ativo.

A tecnologia mais utilizada para produzir micropartículas foi a secagem por aspersão, que oferece boa reprodutibilidade, controle do tamanho da microesfera e a solubilidade não tem grande relação com a eficiência do método.

Mas não é só a técnica que modula a liberação do fármaco e sim o uso de um revestimento ideal, que contribua com a técnica, ofereça as características de liberação desejada e que seja compatível com o fármaco. O polímero mais utilizado pelos autores para a liberação prolongada de cetoprofeno foram os polímeros acrílicos, como os polimetacrilatos, que possui o nome comercial Eudragit®. Esses polímeros possuem várias funções nas formulações, como melhorar a estética e as características organolépticas do princípio ativo, estabilizar, proteger e modular a liberação do fármaco, os Eudragit® especificamente conseguem sustentar a liberação do fármaco, sendo capaz de prevenir a liberação do componente ativo no estômago e intestino delgado proximal e promove-la no íleo terminal ou cólon proximal.

6. REFERÊNCIAS

AHMAD, M.; MADNI, A.; USMAN, M.; MUNIR, A.; AKHTAR, N.; KHAN, H. M. S. Pharmaceutical microencapsulation technology for development of controlled release drug delivery systems. World academy of Science, Engineering and technology. V. 75, p. 384-387, 2011.

ALENCAR, R. G. Desenvolvimento de comprimidos contendo pellets revestidos para liberação cólon específica de cetoprofeno. 2014. 75 f. Dissertação (Pós-graduação em ciências farmacêuticas). Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

ALHNAN, M. A.; COSI, C.; MURDAN, S.; BASIT, A. W. Inhibiting the Gastric Burst Release of Drugs from Enteric Microparticles: The Influence of Drug Molecular Mass and Solubility. Journal of Pharmaceutical Sciences. London, v. 99, n. 11, p. 4576-4,583, nov., 2010.

AMORIM, A. L. Estudo das propriedades térmicas, espectroscópicas e eletroquímicas de complexos formados entre o polímero polivinilpirrolidona (PVP) e sais de cobre (II), 2010,

132f. Trabalho de conclusão de curso (Doutorado em química). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

ANSEL, H. C.; ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9ª ed. São Paulo: Artmed Editora, 2013. 716 p.

AREND, T. M. Desenvolvimento de sistemas microparticulados a partir da blenda Eudragit® L100 e goma gelana para liberação oral de cetoprofeno. 2017, 93f. Trabalho de conclusão de curso (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2017.

AULTON, M. E.; Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª ed. Artmed: Porto Alegre, p. 403-443, 2005.

AZEREDO, H. M. C. Encapsulação: Aplicação à tecnologia de alimentos. Alimentos e Nutrição. V. 16, n. 1, p. 89-97, jan./mar., 2005.

CARVALHO, W. A. Antiinflamatórios Não Esteroides, Analgésicos, Antipiréticos e Drogas Utilizadas na Tratamento da Gota. In: SILVA, Penildon. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 45, p. 439-466.

CERCIELLO, A.; AURIEMMA, G.; MORELLO, S.; PINTO, A.; GAUDIO, P. D.; RUSSO, P.; AQUINO, R. P. Design and In Vivo Anti-Inflammatory Effect of Ketoprofen Delayed Delivery Systems. Journal Drug Delivery and Pharmaceutical Technology Pharmaceutics. V. 104, p. 3451-3458, jun., 2015.

COSTA, R. G. F.; PAULA, G. F.; OLIVEIRA, J.; PISCCIANI, P. H. S.; MEDEIROS, E. S. MATTOSO, L. H. C.; RIBEIRO, C. Eletrofiação de Polímeros em Solução. Parte I: Fundamentação Teórica. Polímeros. V. 22, n.2, p.170-177, 2012.

DESAI, K. G. H.; PARK, H. J. Recent developments in microencapsulation of food ingredients. Drying Technology. V. 93, n. 7, p. 1361-1394, fev., 2007

FAVARO-TRINDADE, C. S.; PINHO, S. C.; ROCHA, G. A. Revisão: microencapsulação de

ingredientes alimentícios. Brazilian Journal of Food Technology, v. 11, p. 103-112, abr./jun., 2008.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos no colon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 42, n. 3, p.337-355, 2006.

FRITZEN-FREIRE, C. B.; PRUDÊNCIO, E. S.; PINTO, S. S.; MUÑOS, E. B.; AMBONI, R. Effect of microencapsulation on survival of Bifidobacterium BB-12 exposed to simulated gastrointestinal conditions and heat treatments. Journal Science and Technology. V. 50, P. 39 – 44, 2013.

FURST, D. E.; ULRICH, R. W. Fármacos antiinflamatórios não esteroides, fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, analgésicos não-opioides e fármacos usados. In: KATZUNG, Bertram G. Farmacologia Básica e Clínica.10 ed. São Paulo: AMGH, 2010. Cap. 36, p. 515-524.

GASMI, H.; DANEDE, F.; SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Does PLGA microparticle swelling control drug release? New insight based on single particle swelling studies. Journal of Controlled Release. V. 213, p. 120-127, jul., 2015.

GUE, E.; MUSCHERT, S.; WILLART, J. F.; DANEDE, F.; DELCOURT-DEBRUYNE, E.; DESCAMPS, M.; SIEPMANN, J. Accelerated ketoprofen release from spray-dried polymeric particles: importance of phase transitions and excipient distribution. Journal Drug Development and Industrial Pharmacy. V. 41, n. 5, p. 1-13, abr., 2014.

KHAN, I. U.; SERRA, C. A.; ANTON, N.; VANDAMME, T. Continuous-flow encapsulation of ketoprofen in copolymer microbeads via co-axial microfluidic device: Influence of operating and material parameters on drug carrier properties. Journal Internacional of Pharmaceutics. V. 441, p. 809-817, jan., 2013.

LANZILLOTTI, P. F. Sistemas para liberação modificada de fármacos. 2012. 117 f. Monografia (Pós-graduação em Tecnologias industriais farmacêuticas). Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 2012.

LI, M.; ROUAUD, O.; PONCELET, D. Microencapsulation by solvent evaporation: State of the art for process engineering approaches. *International Journal of Pharmaceutics*. V. 363, ed. 1-2, p. 26-39, jul, 2008.

LINS, L. C. V. Obtenção e caracterização de micropartículas de PHB/ QT/ cetoprofeno. Florianópolis: UFSC, 2010. 24p.

LINS, L. C.; BAZZO, G. C.; BARRETO, P. L. M.; PIRES, A. T. N. Composite PHB/Chitosan Microparticles Obtained by Spray Drying: Effect of Chitosan Concentration and Crosslinking Agents on Drug Release. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. Campinas, v. 25, n. 8, p. 1462-1471, jun., 2014.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. V. 41, n. 2, abr.-jun., 2005.

LUCAS, G. N. C.; LEITÃO, A. C. C.; ALENCAR, R. L.; XAVIER, R. M. F.; DAHER, E. F.; SILVA JÚNIOR, G. B. Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais. *Brazilian Journal of Nephrology*. V. 41, n. 1, p. 124-130, jan./mar., 2019.

MARTINDALE, C. The complete drug reference. Pharmaceutical Press. London, ed. 32, p. 48-49, 1999.

MATTÉ, G. M.; ROSA, S. A tecnologia da microencapsulação através das microesferas de quitosana. *Revista Iberoamericana de Polímeros*. V. 14, n.5, p. 206-218, 2013.

MEDEIROS, S. F.; LOPES, M. V.; ROSSI-BERGMANN, B.; RÉ, M. I.; SANTOS, A. M. Synthesis and characterization of poly (N-vinylcaprolactam)-based spray-dried microparticles exhibiting temperature and pHsensitive properties for controlled release of ketoprofen. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. V. 43, ed. 9, p. 1519-1529, mai., 2017.

MENEZES, C. R.; BARIN, J. S.; CHICOSKI, A. J.; ZEPKA, L. Q.; JACOB-LOPES, E.; FRIES, L. L. M.; TERRA, N. N. Microencapsulação de probióticos: avanços e perspectivas. *Ciência Rural*. V. 43, n. 7, p. 1309-1316, jul., 2013.

MIRZAEI, H.; POURJAFAR, H.; HOMAYOUNI, A. Effect of calcium alginate and resistant starch microencapsulation on the survival rate of *Lactobacillus acidophilus* La5 and sensory properties in Iranian white brined cheese. *Food Chemistry*. V.132, ed. 4, p.1966-1970, jun., 2012.

MU, L.; TEO, M.; NING, H. Z.; TAN, C. S.; FENG, S. S. Novel powder formulations for controlled delivery of poorly soluble anticancer drug: Application and investigation of TPGS and PEG in spray-dried particulate system. *Journal of Controlled Release*. V. 103, p. 565-575, dez, 2004.

NAZZARO, F.; ORLANDO, P.; FRATIANNI, F.; COPPOLA, R. Microencapsulation in food science and biotechnology. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 23, n. 2, p. 182-186, out., 2012

NESTERENKO, A.; ALRIC, I.; SILVESTRE, F.; DURRIEU, V. Vegetable proteins in microencapsulation: a review of recent interventions and their effectiveness. *Industrial Crops and Products*. V. 42, p. 469-479, 2013.

OLIVEIRA, R. B.; NASCIMENTO, T. L.; LIMA, E. M. Design and characterization of sustained release ketoprofen entrapped carnauba wax microparticles. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*. V. 38, n. 1, p. 1-11, jul., 2012.

PASIN, B. L.; AZÓN, C. G.; GARRIGA, A. M. Microencapsulación con alginato en alimentos: técnicas y aplicaciones. *Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos*. V. 3, p. 130-151, jun., 2012.

PEZZINI, B. S., FERRAZ, H. G. Perfis de dissolução em Bio-Dis de péletes de cetoprofeno obtidos por extrusão-esferonização e revestimento em leito fluidizado. *Latin American Journal of Pharmacy/Acta Farmacéutica Bonaerense*. V. 26, n. 4, p. 490-498, 2007.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. *Tecnologia Farmacêutica*. Ed. 4. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996.

RANADE, V. V. Drug delivery systems: a oral drug delivery. *Rev. The Journal of Clinical*

Pharmacology, Thousand Oaks, v. 31, p. 2-19, 1991.

RAY, S.; RAYCHAUDHURI, U.; CHAKRABORTY, R. An overview of encapsulation of active compounds used in food products by drying technology. Journal Food Bioscience, v. 13, p. 76-83, jan. 2016.

SEGALE, L.; MANNINA, P.; GIOVANNELLI, L.; DANAN, H.; ESPOSITO, P.; GALLI, L.; PATTARINO, F. A novel dense CO₂ supercritical fluid technology for the development of microparticulate delivery systems containing ketoprofen. Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. V. 82, p. 491-497, ago., 2012.

SEVERINO, P.; SANTANA, M. H. A.; PINHO, S. C.; SOUTO, E. B. Polímeros Sintéticos Biodegradáveis: Matérias-primas e Métodos de Produção de Micropartículas para uso em Drug Delivery e Liberação Controlada. Polímeros. V. 21, n. 4, p. 286-292, fev., 2011.

SOSNIK, A.; SEREMETA, K. P. Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric carriers. Advances in Colloid and Interface Science. V. 223, p.40-54, 2015.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. Polímeros: Ciência e Tecnologia. V. 20, n.1, p.51-64, 2010.

ZHENG, X.; DIAO, L.; ELKINS, S.; POLLI, J. E. Why we should be vigilante cytotoxicity of the drug observed in vitro transporter inhibition studies. Biochemical Pharmacology. V. 80, n. 7, p. 1087-1092, 2010.

***Autor(a) para correspondência:**

Isabelle Cristina Teixeira Silva

Email: isabelleteixeira1999@gmail.com

Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais - CESCAGE

Recebido: 08/07/2020 Aceite: 31/12/2021