

## Caracterização físico-química e biofarmacotécnica de pomadas orabase de triancinolona

### Physicochemical characterization and biopharmaceutical of Orabase ointments triamcinolone

Marcelo Marafon<sup>1</sup>, Gláucia Laís Nunes Lopes<sup>2</sup>, Victor Magno Viana de Oliveira<sup>2</sup>, Luan Moura Soares<sup>2</sup>, André Luís Menezes Carvalho<sup>2,3</sup>, Sandra da Silva Guimaraes<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Facid / Devry

<sup>2</sup>Curso de Farmácia da UFPI

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPI

<sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFC

\*Correspondência:

E-mail: [ssfarmac@yahoo.com.br](mailto:ssfarmac@yahoo.com.br)

#### RESUMO

As doenças periodontais infecciosas estão presentes em cerca de 50% da população, sendo importante causa de morbidades agudas e crônicas. No tratamento de algumas lesões da mucosa bucal, tais como aftas bucais, periadenite mucosa necrótica recorrente ou afta de Sutton, tem havido predileção por terapia através de pomadas de corticoides sistêmicos, de ação local, sendo um deles o acetato de triancinolona. A triancinolona é um potente corticoide de depósito, que atua inibindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, com conseqüente efeito anti-inflamatório, antipruriginoso e antialérgico. Este trabalho se propôs avaliar as características físico-químicas e de liberação *in vitro* de pomadas orabase de acetato de triancinolona de diferentes fabricantes nacionais. Foram realizados os seguintes testes: características organolépticas, determinação do pH, doseamento, viscosidade, espalhabilidade, análise em microscopia óptica, e determinação da liberação *in vitro*. Como resultados a amostra do fabricante 4 apresentou alterações nas propriedades organolépticas (aspecto e cor) e na espalhabilidade, apresentando uma resistência à compressão. O fabricante 3 também demonstrou alteração no aspecto, já os fabricantes 1 e 2 conservaram suas propriedades físicas visuais. Na análise de microscopia óptica foi possível observar que cada uma das amostras analisadas têm suas próprias características microscópicas, devido a cada uma delas apresentarem processos individuais de fabricação. Na cinética de liberação *in vitro* todos os 4 fabricantes apresentaram resultados abaixo de um para o coeficiente de correlação ( $r^2 < 1$ ), o que pode influenciar *in vivo* o efeito terapêutico dos fármacos quando liberados de suas respectivas formas farmacêuticas.

**Palavras-chave:** controle de qualidade; tecnologia farmacêutica, farmacocinética.

#### ABSTRACT

Infectious periodontal disease are present in about 50% of the population, is a major cause of acute and chronic morbidity. In the treatment of some lesions of the oral mucosa, such as oral thrush, periadenite mucosa applicant or necrotic ulcer of Sutton, has been predilection for therapy through systemic corticosteroids ointments, local action, and the triamcinolone acetate. Triamcinolone is a potent corticosteroid deposit, which acts by inhibiting the synthesis of prostaglandins and leukotrienes, with consequent anti-inflammatory, antipruritic and antiallergic. This study aimed to evaluate the physical and chemical characteristics and *in vitro* release of Orabase ointment triamcinolone acetate of different national producers. The following tests were performed: organoleptic characteristics, pH determination, assay, determination of viscosity, spreadability test, optical microscopy analysis, and determination of *in vitro* release. In the experiments we obtained a result where the sample 4 showed the manufacturer changes the organoleptic properties (color and appearance) and the spreadability, presenting a resistance to compression. The manufacturer 3 also showed change in the appearance, however manufacturers 1 and 2 maintained their visual physical properties. In microscopy test was observed that each of the samples have their own microscopic characteristics due to each being made in different ways by individual manufacturing processes, according to each manufacturer. In the release kinetics all fourth test results presented below manufacturers for a correlation coefficient ( $r^2 < 1$ ), which can influence the *in vivo* therapeutic effect of the drug when released from their respective dosage forms.

**Keywords:** Quality Control; technology pharmaceutical, pharmacokinetics.

## INTRODUÇÃO

As doenças periodontais infecciosas estão presentes em cerca de 50% da população adulta, sendo importante causa de morbidades agudas e crônicas, como dor local e má oclusão dentária, respectivamente (SARAIVA et al., 2008). Desse modo, considerando a fisiopatologia da doença a resposta inflamatória local exacerbada inibe a resposta osteoblástica e estimula osteoclastos a degradarem a matriz óssea, causando intensa dor, edema e vermelhidão local (GURGEL et al., 2004).

O uso de fármacos que modulem a resposta inflamatória no combate dessas enfermidades não é recente. Diversos estudos ao longo dos anos demonstraram a papel benéfico do emprego de antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais no tratamento coadjuvante de doenças periodontais, sendo capazes de reduzir sintomas e melhorar parâmetros periodontais, bioquímicos e radiológicos dos pacientes local (GURGEL et al., 2004; MEDINA, 2012).

Entretanto, o uso prolongado de corticoides sistêmicos pode ter efeitos colaterais indesejados, por serem também produzidos endogenamente e tomarem parte importante do eixo hormonal do ser humano, interferindo no metabolismo de carboidratos e proteínas e na resposta imunológica do indivíduo (GILMAN, 2010).

Desse modo, cada vez mais tem aumentado o interesse das Indústrias Farmacêuticas em desenvolver formulações capazes de liberar fármacos em sítios específicos no organismo, assim como manter os mesmos em seus locais de ação por longos períodos de tempo, controlando sua velocidade de liberação, visando o controle da ação terapêutica e a redução de seus efeitos colaterais (COLLETT; MORETON, 2005).

No tratamento de algumas lesões da mucosa bucal, principalmente naquelas onde há o envolvimento imunológico no processo, tais como aftas bucais, periadenite mucosa necrótica recorrente ou afta de Sutton, Lupuseritomatoso, líquen plano e na doença de Behcet tem havido predileção por terapia através de pomadas de corticoides sistêmicos, de ação local, sendo o acetato de triancinolona (AT) a droga de eleição em diversos casos (JONAS, SOFKER, 2001).

A triancinolona é um potente corticoide de depósito, que atua inibindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, com consequente efeito anti-inflamatório, antipruriginoso e antialérgico. As aplicações da triancinolona são diversas, sendo mais empregado em afecções da cavidade nasal e oral, como estomatite aftosa e o líquen plano, atuando no alívio temporário de sintomas associados com lesões inflamatórias orais e lesões ulcerativas resultantes de trauma (CRESPO; 2002; SARAIVA et al., 2008; ANVISA, 2014).

No Brasil, a triancinolona é produzida e comercializada por diversos grupos farmacêuticos em suas mais diversas formas, nesse sentido, tendo em vista a diversidade de produtos ofertados pelo mercado farmacêutico sem a devida comprovação e descrição de seus perfis de liberação o presente trabalho tem por objetivo analisar as características físico-químicas e de liberação *in vitro* de pomadas orabase de acetato de triancinolona de diferentes fabricantes nacionais.

## MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Seleção e obtenção das amostras

Foram adquiridas 4 marcas de pomada orabase de triancinolona 1mg em duas redes de Farmácia de Teresina-PI, obtendo a quantidade necessária do produto com o mesmo lote para a realização dos ensaios, em triplicata. As amostras foram denominadas como: fabricante 1; fabricante 2; fabricante 3 e fabricante 4.

### 2.2. Procedimentos

Realizou-se ensaios físico-químicos e biofarmacotécnicos especificados em metodologias descritas na literatura, sendo estes, características organolépticas, determinação do pH, doseamento, determinação da viscosidade, ensaio de espalhabilidade, análise em microscopia óptica e estudo de liberação *in vitro*.

#### 2.2.1. Características Organolépticas

A caracterização foi realizada a partir de parâmetros que permitiram a avaliação, de imediato, por meio de análises comparativas,

levando em conta o aspecto, cor e odor, com o objetivo de verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação, possibilitando o reconhecimento primário do produto.

### 2.2.2. Determinação do pH

Foi realizada em triplicata através do potenciômetro *BeI W3B*, em temperatura ambiente ( $25,0 \pm 2,0$  °C) previamente calibrado com solução tampão pH 4,0 e 7,0.

### 2.2.3. Determinação da viscosidade

Foi realizada em triplicata através do viscosímetro rotativo digital *Quimis* modelo Q-860M21, utilizou-se o Spindle dois (SP = 2) nas rotações 6, 12, 30 e 60 RPM, em temperatura ambiente ( $25,0 \pm 2,0$  °C). Os resultados correspondem à média das formulações.

### 2.2.4. Ensaio de Espalhabilidade

O ensaio utilizado partiu de uma metodologia descrita na literatura por Knorst (1991). No equipamento foi utilizado uma placa base de vidro, posicionada sobre uma escala milimetrada e uma fonte luminosa. A amostra foi introduzida no centro da placa base e sobre ela foi colocada uma placa de vidro de peso conhecido. Após um minuto, foi realizada a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra, em duas posições opostas, com auxílio da escala do papel milimetrado. Posteriormente, foi calculado o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se sucessivamente outras placas, em intervalos de um minuto ( $n=3$ ). Os resultados foram expressos de acordo com a equação (Equação 1) abaixo:

$$Ei = \frac{d^2 \times \pi}{4} \text{ (Equação 1)}$$

Onde:

Ei = espalhabilidade da amostra para um determinado peso ( $\text{mm}^2$ );  
d = diâmetro médio (mm).

### 2.2.5. Ensaio de Microscopia Óptica

Pesou-se aproximadamente 0,2 g da amostra, para preparação da lâmina, utilizada para leitura no microscópio óptico de marca *Bioval* utilizando aumento de 10x.

### 2.2.6. Doseamento

A análise da quantidade de triancinolona presente nas amostras foi feita de acordo com Aquino (2011) através da construção de uma curva de calibração em

espectrofotômetro UV-VIS (Modelo 1800, Shimadzu). Utilizando absorvidade de 242,0nm para construção da curva e posterior quantificação, utilizando o software UV-Probe 2.42 para análise dos resultados, em triplicata.

Obeve-se inicialmente a solução padrão de acetato de triancinolona 100µg/mL em etanol absoluto, em seguida a curva de calibração foi construída em 6 pontos (2,4,8,12,18 e 20 µg/mL), foram obtidas três soluções padrões e foram construídas três curvas ( $n=3$ ).

### 2.2.7. Determinação da liberação *in vitro*

Foi realizado utilizando células de difusão tipo Franz com área difusional de 1,766  $\text{cm}^2$ . Em seguida, membranas de celulose foram inseridas entre o compartimento doador e o compartimento receptor. Utilizou-se como solução receptora uma solução tampão fosfato pH 7,4, para preencher o volume de 12 mL do compartimento receptor mantida sob agitação e aquecimento constante na temperatura de  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ , utilizando um banho termostatizado *Nova Ética Ltda – Mod. 314/8DN*.

As formulações de triancinolona foram aplicadas na superfície da membrana sintética (acetato de celulose) do compartimento doador. O peso das formulações foi de 0,5g para cada amostra ( $n=3$ ). Alíquotas de 3mL foram coletadas do compartimento receptor nos intervalos de tempo pré-estabelecidos (1,0; 2,0; 4,0; 6; 8 e 10 h) e devolvida igual volume da solução de tampão fosfato pH 7,4. A concentração de triancinolona presente no meio receptor coletado foi determinada por espectrofotometria utilizando metodologia descrita anteriormente, a concentração foi obtida através da curva de calibração feita no mesmo dia da leitura das amostras coletadas.

### 2.2.8. Organização e Análises de Dados

Os dados obtidos nas análises realizadas sofreram tratamento estatístico por meio de Estatísticas Descritivas (Média e Desvio Padrão) e Estatística Inferencial (Anova), o intervalo de ponto acometido será de 95% ( $\alpha < 0,5\%$ ). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Microsoft Excel® 2010. Os dados foram apresentados na forma de tabelas e gráficos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros

relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (ANVISA, 2014).

As características organolépticas constituem o indicativo mais fácil e acessível para avaliação da qualidade de uma preparação semissólida e para detectar alguma eventual alteração e determinar os parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor. Um simples exame visual pode funcionar como um indicativo, da homogeneidade da preparação (NOGUEIRA PRISTA et al., 2008).

A Tabela 1 e a Figura 1 apresentam as características organolépticas verificadas nas amostras de triancinolona, foi realizada uma comparação das amostras dos fabricantes 2, 3 e 4 com a amostra do medicamento referência (fabricante 1). O fabricante 2 apresentou as características mais parecidas com o fabricante 1. Já os fabricantes 3 e 4, exibiram diferenças no aspecto, e o fabricante 4 também apresentou mudança de coloração.

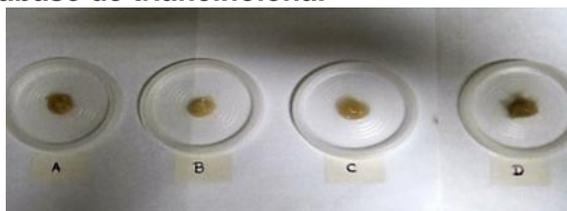
As formulações estão de acordo com a legislação vigente, os excipientes podem ser diferentes para cada fabricante, variando assim algumas características visuais.

**Tabela 1 - Avaliação dos principais parâmetros organolépticos da pomada orabase de triancinolona por fabricante.**

Amostra	Cor	Odor	Aspecto
Fabricante 1	C	C	C
Fabricante 2	C	C	C
Fabricante 3	C	C	M
Fabricante 4	A	C	C

Legenda: C-Conforme, M-Modificado, A-Amarelado.  
Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 1. Avaliação dos principais parâmetros organolépticos da pomada orabase de triancinolona.**



Fonte: Dados da pesquisa.

A determinação do pH é muito importante no estudo de estabilidade, pois alterações nos valores de pH podem ocorrer em função de impurezas, hidrólise, decomposição e erro de processo. Esta instabilidade pode ocorrer também devido ao tempo de estocagem ou a condições inadequadas de transportes e

armazenamentos. (ANSEL; POPOVICK, ALLEN Jr, 2005).

O pH e as características organolépticas do produto em si permitem observar se as matérias-primas estão ou não sofrendo degradação com o armazenamento. Segundo a literatura, o pH do produto final de degradação da triancinolona pode variar em torno de 3,5 a 7,0 (CAVALCANTI, 2008).

Levando em consideração o estabelecido, os valores de pH encontrados nas formulações dos 4 fabricantes encontram-se em uma faixa de pH dentro dos valores estabelecidos para a triancinolona.

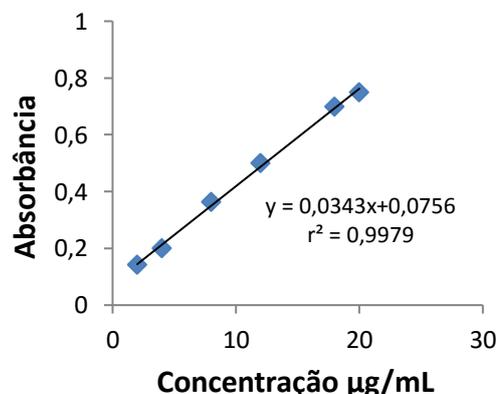
**Tabela 2. Resultados obtidos na determinação do pH.**

Amostra	pH (n=3)	DP
Fabricante 1	6,14	0,010
Fabricante 2	6,13	0,050
Fabricante 3	6,13	0,010
Fabricante 4	6,19	0,005

Legenda: n-Amostra, DP-Desvio padrão.  
Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

Para o doseamento a curva de calibração (Gráfico 1) construída apresentou equação da reta  $y=0,0343x+0,0756$ , onde, y é absorbância e x, a concentração em  $\mu\text{g/mL}$  da amostra analisada. Este cálculo foi feito através do mesmo software utilizado para a construção da curva de calibração (UV Probe 2.42). O coeficiente de linearidade obtido foi  $r^2 = 0,9979$ . A curva de calibração foi construída com solução etanólica de acetato de triancinolona nas concentrações de 2, 4, 8, 18 e 20  $\mu\text{g/mL}$  a 242,0 nm.

**Gráfico 1. Curva de calibração do Acetato de Triancinolona.**



Fonte: Dados da pesquisa.

A viscosidade é a resistência apresentada por um fluido à alteração de sua forma, ou aos movimentos internos de suas

moléculas umas em relação às outras. A viscosidade de um fluido indica sua resistência ao escoamento, sendo o inverso da viscosidade, a fluidez (VIERA, 1971).

Os fluidos são divididos em duas categorias gerais, dependendo de suas características de fluxo: newtonianos e não newtonianos. Os newtonianos é a relação linear entre o valor da tensão de cisalhamento aplicada e a velocidade de deformação, ou seja, a viscosidade não altera. Já os fluidos não newtonianos a viscosidade varia com a força aplicada, podendo aumentar ou diminuir a viscosidade (SCHARAMM, 2000).

Os resultados obtidos na Tabela 3 mostram que a viscosidade da triancinolona para os 4 fabricantes variam com quando aplicado uma taxa de cisalhamento, não obedecendo à lei de Newton para o comportamento dos fluidos, na qual a viscosidade é constante. Dessa forma, podem-se considerar as formulações não newtonianas e com provável comportamento pseudoplástico (a viscosidade diminui com o aumento da tensão de empuxe, tornando-se mais fluido). Esse resultado é explicado pelo fato da composição das pomadas serem semelhantes, o que faz considerar que os produtos de todos os 4 fabricantes apresentarem as mesmas características de viscosidade.

**Tabela 3. Resultados obtidos na determinação da viscosidade.**

V (rpm)	F1	F2	F3	F4
	Média/DP	Média/DP	Média/DP	Média/DP
6	4,595 ±0,008	4,585 ±0,004	4,593 ±0,001	4,614 ±0,057
12	2,423 ±0,002	2,429 ±0,007	2,425 ±0,002	2,430 ±0,003
30	0,966 ±0,001	0,967 ±0,002	0,967 ±0,001	0,978 ±0,013
60	0,494 ±0,001	0,495 ±0,001	0,494 ±0,001	0,494 ±0,002

Legenda: V-Velocidade, F-Fabricante, DP-Desvio padrão.

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

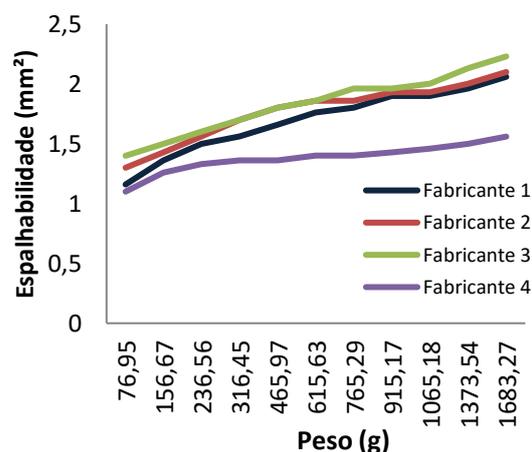
A espalhabilidade é definida como a expansão de uma formulação semi-sólida sobre uma superfície após um determinado período de tempo (FELTKAMP, FUCKS, SUCKER, 1983).

Em um ensaio realizado por Alves (1999), foi feito um estudo para determinar qual das bases testadas apresentava melhor espalhabilidade e teve como resultado a constatação de que as mesmas permaneceram com iguais propriedades de espalhabilidade

após o período de estocagem, nas diversas situações a que foram submetidas no estudo.

Observa-se no Gráfico 3 que, entre as formulações de triancinolona adquiridas para o estudo, as que tiveram um resultado dentro do esperado em comparação com a amostra de referência (Fabricante 1) foram as amostras dos fabricantes 2 e 3. Já para a amostra do fabricante 4, obteve-se um resultado fora do esperado, ou seja, em comparação com a amostra de referência (Fabricante 1) a mesma apresentou um comportamento de espalhabilidade mais resistente aos efeitos da pressão exercido sobre o fluido.

**Gráfico 3. Resultados obtidos no ensaio da espalhabilidade.**



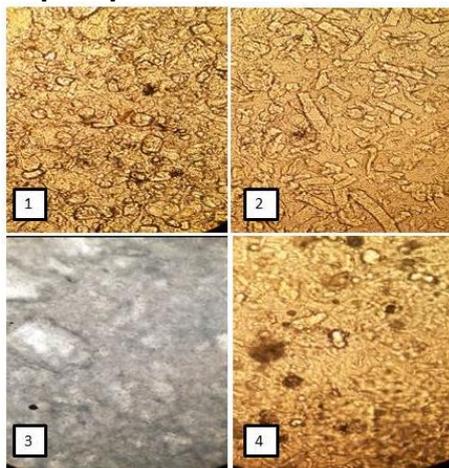
Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

O setor de controle de qualidade em uma indústria é de suma importância por que esse setor é responsável pela qualidade do produto final. Várias são as etapas até chegar ao produto final e em cada uma dessas etapas é importante realizar o controle de qualidade desses produtos (BRANDÃO, 2010).

Cabe também salientar que esse setor é independente dos demais setores, uma vez que é aquele que irá aprovar ou reprovar um lote produzido na indústria farmacêutica, portanto, não poderá sofrer influências dos demais setores da produção.

Na Figura 2 a microscopia mostra que todas as amostras apresentam características e aspectos distintos, isso ocorre devido às formulações apresentarem componentes específicos. O fabricante 1 apresenta uma pequena semelhança com o fabricante 2, porém todas as formulações diferem entre si, apresentando visualizações microscópicas próprias.

**Figura 2. Resultados dos testes de microscopia óptica**



Legenda: Foto 1. Fabricante 1; Foto 2. Fabricante 2; Foto 3. Fabricante 3; Foto 4. Fabricante 4.  
Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

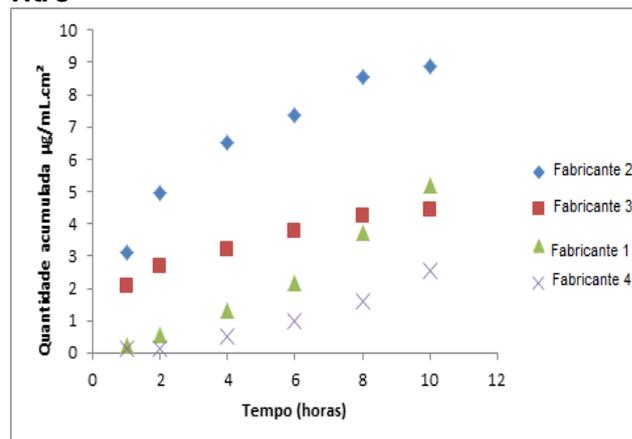
Os estudos de liberação são de fundamental importância para determinação do comportamento do fármaco em relação ao veículo, bem como com o sistema no qual se encontra incorporado, permitindo verificar as possíveis interações entre o ativo e os componentes da formulação.

Os ensaios de liberação “in vitro”, utilizando células de Franz, quando comparados com outras técnicas, são bastante utilizados devido ao seu baixo custo, boa reprodutibilidade de resultados, realização do experimento em pequeno espaço de tempo, além de ser um método simples e facilmente controlado em condições experimentais (LEVEQUE et al., 2003).

Os parâmetros que podem influenciar a taxa de liberação *in vitro* são as características da membrana sintética empregada e a composição da solução receptora (SHAH et al., 1989). A taxa de liberação de um fármaco a partir de determinada formulação depende diretamente das características físico-químicas do veículo e do fármaco (SANTOYO et al., 1996).

Conforme o gráfico 4 e a tabela 4, observa-se que os perfis de liberação *in vitro* das formulações são diferentes, considerando os resultados de liberação do fármaco da forma farmacêutica pomada orobase. A discrepância de liberação do fármaco poderá influenciar de forma significativa no efeito terapêutico das pomadas utilizadas nos tratamentos periodontais. O melhor coeficiente de correlação apresentado foi o do fabricante 1 (medicamento referência).

**Gráfico 4. Resultados obtidos na determinação da cinética de liberação *in vitro***



Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

**Tabela 4. Resultados obtidos através do fluxo de liberação da triancinolona orabase.**

	Fluxo	Q10(horas)	r <sup>2</sup>
Fabricante 1	0,7594 mcg/cm <sup>2</sup> .h <sup>-1</sup>	5,206mcg/cm <sup>2</sup>	0,9997
Fabricante 2	0,2217 mcg/ cm <sup>2</sup> .h <sup>-1</sup>	5,21 mcg/cm <sup>2</sup>	0,8871
Fabricante 3	0,1658 mcg/cm <sup>2</sup> .h <sup>-1</sup>	4,43 mcg/cm <sup>2</sup>	0,9377
Fabricante 4	0,3989 mcg/cm <sup>2</sup> .h <sup>-1</sup>	2,55 mcg/cm <sup>2</sup>	0,9862

Fonte: Dados da pesquisa, 2014.

## CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no estudo foi possível concluir que algumas amostras apresentaram alterações nas propriedades organolépticas. No teste de microscopia foi possível observar que cada uma das amostras analisadas tem suas próprias características microscópicas, devido a cada uma delas serem formuladas de maneiras diferentes por processos individuais de fabricação. No teste de cinética de liberação o fabricante 1 apresentou ótimos resultados (r<sup>2</sup> próximo a 1) e melhor fluxo, os perfis de liberação dos demais divergiram entre si, e o fabricante 4 apresentou valores mais próximos do referência. Com isso, é evidenciada a importância dos estudos das formulações que estão e que são lançadas no mercado.

## AGRADECIMENTOS

À Farmácia Escola da Universidade Federal do Piauí.

## REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C; POPOVICK, N. G; ALLEN Jr, L.V. Ansel's Pharmaceutical Dosege Forms and Drug Delivery Systems. 8. Ed. Philadelphia: Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

ANVISA. Bulário eletrônico. Triancinolona acetona. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/ind\\_ex.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/ind_ex.asp)>, acessado em 13 de novembro de 2015.

AQUINO, G. D. A. et al. Validation of quantitative analysis method of triancinolone in ternary complexes by UV-Vis spectrophotometry. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 32, n. 1, p. 35-40, 2011.

BRANDÃO, C. C. B. Sistema de gestão da qualidade e sua importância na indústria farmacêutica. Disponível em: <[http://w.boaspraticasfarmaceuticas.com.br/o\\_sistema\\_de\\_gestao\\_da\\_qualidade\\_e\\_sua\\_importancia\\_na\\_industria\\_farmaceutica.asp](http://w.boaspraticasfarmaceuticas.com.br/o_sistema_de_gestao_da_qualidade_e_sua_importancia_na_industria_farmaceutica.asp)>. Acesso em: 20 de novembro de 2015.

CAVALCANTI, L. C. Incompatibilidades Farmacotécnicas. 2ª Edição, Pharmabooks, 2008.

COLLETT, J; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, cap. 20, p. 299-313, 2005.

CRESPO, MARCELO S.; CRESPO, JULIANA M. R., *Formularium:Compêndio de Fórmulas Magistrais*, v. 1, 2002.

FELTKAMP, H.; FUCKS, P.; SUCKER, H. *Pharmazeutischequalitaetskontrolle*. Stuttgart: Georg Thieme. p. 714-735, 1983.

GURGEL, B.C.V; PINTO, F.R; SALLUM, E.A; NOCITI-JR, F.H; CASATI, M.Z; TOLEDO, S. Perspectivas da utilização de antiinflamatórios não esteroidais na terapia periodontal. Rev. Periodontia. 2004.

JONAS JB, SOFKER A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. v. 132., n. 3, p.425-7, 2001.

KNORST MT. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyroclinesatureioides* (Lam.) DC. *Compositae – marcela*. [Dissertação]. Porto Alegre: Programa de PósGraduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1991.

LEVEQUE, N. et al. Comparidon of Franz cells and midrodialysis for assessing salicylic acid penetration through human skin. *Interantional Journal of Pharmaceutics*. v. 269, n. 2, p. 323-328, 2003.

MEDINA, A.C.M. Antiinflamatoriosno esteroides como terapia adjunta al raspado y alisado radicular enperiodontitis. *Avances en Periodoncia*, Madrid, v. 24, n. 1, abr. 2012. NOGUEIRA-PRISTA, L., ALVES, A. C., MORGADO, R.; *Tecnologia Farmacêutica*. II Volume. 6. Ed. Lisboa:FundaçãoCalousteGulbenkian. 2008.

SANTOYO, M. M., COLLESI, C., GRISENDI, S., GAUDINO, G., COMOGLIO, P. M. Constitutive activation of the RON gene promotes invasive growth but not transformation. *Molec.Cell. Biol*. v. 16, p. 7072-7083, 1996.

SARAIVA, FP; QUEIROZ, MS; COSTA, PG; GASPARI, F; NAKASHIMA, Y. Estudo do tratamento do edema macular difuso do diabético com triancinolona intravítrea e fotocoagulação. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. v. 71, n. 4, p.493-8, 2008.

SCHARAMM, G. *A practical approach to rheology and rheometry*. 2a edição, Karlsruhe, Alemanha, 2000.

SHAH, V. P. et al. Determination of in vitro drug release form hydrocortisone creams. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 53, p. 53-59, 1989.

VIERA, R. C. C.; *Atlas de mecânica dos fluidos e fluidodinâmica*. Editora Edgard Blucher. 1971