

LIBERAÇÃO PROLONGADA E MODIFICADA DE FORMAS FARMACÊUTICAS DE USO ORAL



Autores

**Caroline Helen de Oliveira
Paulino**

Graduação em Farmácia pelo Centro Universitário Teresa D'Ávila - UNIFATEA.

E-mail: farmácia@unifatea.edu.br

**Wallace Matheus da Silva
Eugênio**

Graduação em Farmácia pelo Centro Universitário Teresa D'Ávila - UNIFATEA.

E-mail: farmácia@unifatea.edu.br

**Bruna Caroline Marques
Gonçalves**

Pós-Doutorado nas áreas de Bioenergia e em Combustão Catalítica pelo Instituto de Pesquisa em Bioenergia - IPBEN – UNESP e docente no Curso de Farmácia no Centro Universitário Teresa D'Ávila – UNIFATEA.

E-mail: drabrunacarolinebcmg@gmail.com

Resumo

Formas farmacêuticas de liberação prolongada e modificada são desenvolvidas com o intuito de suprir necessidades não alcançadas por meio da liberação convencional. Para isso, são utilizadas tecnologias farmacêuticas. O objetivo dessa revisão é introduzir tecnologias que possibilitam uma forma farmacêutica sólida de uso oral ser de liberação prolongada ou modificada. Para compor essa revisão, foram pesquisados trabalhos sobre o tema na base de dados Google acadêmico e no livro “Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos”. Concluiu-se que as formas farmacêuticas de liberação prolongada, apresentam características que propiciam a sua utilização por pacientes que fazem uso de fármacos que devem ser administrados várias vezes ao dia. Esses resultados são relevantes para melhorar o conhecimento sobre esse tipo de medicamento.

Palavras-chave: Formas farmacêuticas. Liberação modificada. Tecnologia farmacêutica.

EXTENDED AND MODIFIED RELEASE OF PHARMACEUTICAL FORMS FOR ORAL USE

Abstract

Extended and modified release Pharmaceutical forms are developed in order to supply the need not reach through conventional release. For that, pharmaceutical technologies are used. The purpose of this revision is to introduce technologies that enable a solid pharmaceutical form for oral use for extended or modified release. To compose this revision, studies on the topic were searched in the Google Scholar database and in the book “Pharmaceutical Forms and Drug Delivery Systems”. It was concluded that as pharmaceutical forms of extended release, they have characteristics that favor their use by patients who use drugs that must be administered several times a day. These results are relevant to improve knowledge about this type of medication.

Keywords: Extended release, Pharmaceutical forms. Pharmaceutical technologies.

I. INTRODUÇÃO

Medicamentos são substâncias utilizadas com finalidade curativa, profilática ou paliativa. Estão disponíveis na forma líquida, semilíquida ou semissólida, e sólida. (PEZZINI et al., 2007).

Os medicamentos sólidos de uso oral são os mais utilizados, em detrimento da sua praticidade. Podem ser classificados em razão da liberação do princípio ativo através da unidade funcional. Se distinguindo em medicamentos de liberação convencional (ou imediata) e modificada (GREGÓRIO, 2017; BORJA-OLIVEIRA, 2013; NABAIS et al., 2015).

O termo “liberação modificada” é aplicado a quatro tipos diferentes de liberação: prolongada, retardada, ação repetida e vetorizada. Divergindo apenas com a maneira que o fármaco será introduzido no organismo. Tecnologias farmacêuticas são utilizadas por esses medicamentos como instrumento de desaceleração da difusão do fármaco no organismo, gerando um efeito mais extenso, moroso, duplicado ou guiado. As tecnologias utilizadas para essa finalidade são classificadas em sistemas matriciais, sistemas reservatórios e sistemas osmóticos (ALLEN et al, 2013).

Além da liberação do fármaco, os medicamentos também são classificados de acordo com a unidade funcional, que também interfere na velocidade de liberação. Essa unidade pode ser monolítica (ou unitária), ou multiparticulada (ALLEN et al, 2013; GREGÓRIO, 2017). Cada uma possui uma característica que viabiliza ou não a sua utilização. Todas essas informações devem ser levadas em consideração no desenvolvimento de um medicamento.

O objetivo da presente revisão bibliográfica é identificar os diferentes tipos de liberação de fármacos, com foco na liberação prolongada e as tecnologias e agentes poliméricos que permitem a sua fabricação. Também visa indicar vantagens e desvantagens ao paciente no que diz respeito a substituição de medicamentos de liberação convencional por medicamentos de liberação modificada e prolongada.

A pesquisa proposta é de natureza exploratória e qualitativa. A plataforma Google Acadêmico foi utilizada para pesquisar trabalhos publicados no período de 2005 a 2020, no idioma português, com abordagem na liberação prolongada e liberação modificada de formas farmacêuticas de uso oral. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “formas farmacêuticas”, “liberação modificada”, “liberação prolongada”, “tecnologia farmacêutica”. Combinações entre essas palavras também foram consideradas. Devido ao alto teor de informações relevantes ao tema, o livro “Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos” também foi utilizado como base para a construção da revisão de literatura.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sistemas Monolíticos e Multiparticulados

Nos sistemas monolíticos, o ativo está aprisionado em uma única unidade, ou seja, sua dose não está dividida, como as cápsulas 1 e 3 ilustradas na Figura 1. Em contrapartida, nos sistemas multiparticulados o ativo é distribuído em subunidades, como pellets, grânulos ou minicomprimidos, conforme as cápsulas 2, 4 e 5 (Figura 1). Essas subunidades podem ser encapsuladas ou incorporadas a comprimidos. A chance de ocorrer falhas em um sistema multiparticulado é menor comparado ao sistema monolítico (BORJA-OLIVEIRA, 2013; ZERBINI e FERRAZ, 2011; NART, 2015). Exemplos de falha seriam o efeito dose dumping e variações no tempo de esvaziamento gástrico.

O efeito dose dumping é caracterizado pela liberação do fármaco acima da velocidade esperada em decorrência de mau desempenho da forma farmacêutica. Esse problema raramente acontece com sistemas multiparticulados, pois é improvável que todas as subunidades apresentem falhas. Além disso, como as subunidades são produzidas em tamanho reduzido, podem facilmente passar pelo piloro, não dependendo da motilidade gástrica (ZERBINI e FERRAZ, 2011; PEZZINI, SILVA e FERRAZ, 2007).

Figura 1: As cápsulas 1 e 3 representam o sistema monolítico, enquanto as cápsulas 2, 4 e 5 representam o sistema multiparticulado.



Fonte: ALLEN et al, 2013.

O sistema multiparticulado apresenta algumas vantagens em relação ao sistema monolítico. Ele permite a incorporação de mais de um fármaco ao mesmo tempo, permite que fármacos incompatíveis sejam administrados em uma única forma farmacêutica, oferecem menor risco de superdosagem e causam menor irritação da mucosa gástrica (ZERBINI e FERRAZ, 2011).

2.2 Sistemas de Liberação de Fármacos

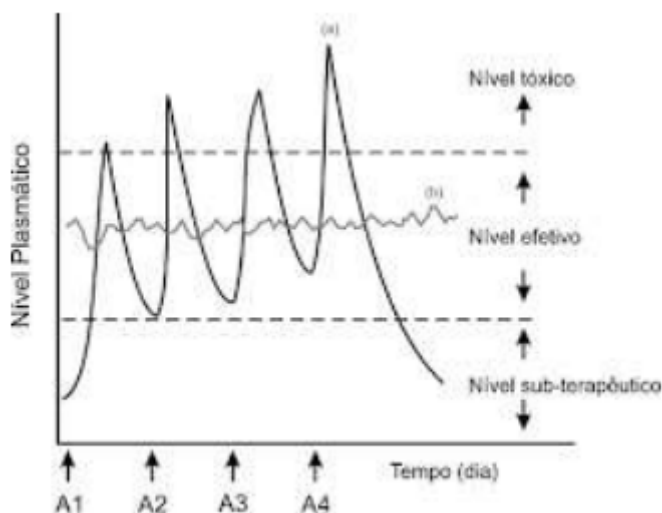
A liberação convencional é aquela em que, via de regra, o medicamento apresenta efeito farmacológico momentos após a sua administração. Para isso são utilizados diluentes e desintegrantes que promovem a dissolução do fármaco (LANZILLOTTI, 2012; ALLEN et al., 2013).

Na liberação modificada as formas farmacêuticas são alteradas para permitir que se tornem gastrorresistentes, para liberar o fármaco no intestino, evitar irritação no tubo digestivo ou para liberá-lo após um período de tempo (BORJA-OLIVEIRA, 2013). A liberação modificada é um termo geral que engloba os tipos de liberação criados para alcançar os objetivos terapêuticos não fornecidos pela liberação convencional. Os tipos de liberação modificada abordados nesta revisão são: liberação prolongada, liberação retardada, ação repetida e vetorizada. Com enfoque na liberação prolongada (ALLEN et al, 2013; GREGÓRIO, 2017).

2.2.1 Liberação Prolongada

Na liberação prolongada, a velocidade de liberação do ativo é afetada, liberando o fármaco de maneira contínua no organismo por um determinado período de tempo. Isso, conseqüentemente, causa a diminuição da frequência de doses administradas (GREGÓRIO, 2017; ALLEN et al., 2013). Diversos fármacos podem ser submetidos a esse sistema de liberação, como amantadina (HAUSER et al., 2018) e upadacitinib (MOHAMED, 2019).

Figura 2: Comparação da liberação convencional (a) e da liberação prolongada (b), sendo A as doses do medicamento que foram administradas.



Fonte: DE LYRA et al., 2007

A liberação prolongada de fármacos apresenta vantagens e desvantagens em relação a liberação convencional, que podem ser observadas na Tabela 1:

Tabela 1: Vantagens e desvantagens da liberação prolongada com relação ao sistema de liberação convencional.

Vantagens	Desvantagens
Maior segurança Maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias Mantém os níveis plasmáticos, com baixa oscilação Facilidade de adesão do paciente ao tratamento	Custo elevado, inicialmente Cinética de liberação é dependente da integridade da forma farmacêutica Risco de acúmulo do fármaco com velocidade de eliminação lenta Impossibilidade de interrupção do efeito terapêutico imediato em caso de intoxicação ou intolerância

Fonte: GREGÓRIO, 2017; ALENCAR et al, 2018; BORJA-OLIVEIRA, 2013; ALLEN et al, 2013.

2.2.2 Outros Tipos de Liberação

Na liberação retardada a forma farmacêutica é desenvolvida para liberar o fármaco um tempo após a sua administração e não imediatamente, como acontece com a liberação convencional. Ela difere da liberação prolongada, pois não libera várias doses do ativo ao longo da meia-vida do medicamento, mas apenas uma dose, portanto é caracterizada como um sistema monodose. O atraso pode ocorrer pelo tempo ou pelas condições do meio, como o pH gastrointestinal. Um exemplo da utilização dessa tecnologia são as preparações gastrorresistentes (GREGÓRIO, 2017; ALLEN et al., 2013).

Por outro lado, a ação repetida é aquela em que duas doses são incorporadas na forma farmacêutica para garantir a ação duplicada, uma dose é de liberação imediata e outra de liberação retardada. Isso é possível por meio da utilização de camadas. O fármaco presente na camada mais externa será liberado primeiro e, após um espaço de tempo, o fármaco da segunda camada é liberado (ALLEN et al., 2013).

Por fim, na liberação vetorizada é possível que medicamentos sejam libertados em locais específicos do organismo, que pode ser uma região do corpo, um tecido ou até mesmo um sítio de absorção ou ação (ALLEN et al., 2013).

2.3 Sistemas de Liberação Modificada e Prolongada

A liberação modificada pode ser obtida por meio de polímeros que moderam a libertação do ativo. As matrizes agem como um suporte para que o fármaco de liberação prolongada e modificada possa exercer seu papel, e podem ser incorporados em comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos, péletes ou minicomprimidos (NABAIS, 2015).

As matrizes insolúveis e inertes são polímeros que não interagem com a água e fluidos do trato gastrointestinal, portanto, quando administrados, não irão sofrer alterações significativas. Nesse caso, a liberação do fármaco acontece por difusão por meio de estruturas porosas que se originam na superfície da unidade funcional (NABAIS, 2015).

Ora os polímeros hidrofílicos retardam a liberação do fármaco por meio de intumescimento. Em contato com o fluido trato gastrointestinal o agente se transforma em um gel que dificulta a entrada de líquidos e, consequentemente, desacelera a liberação do ativo (OLIVEIRA et al, 2015). Os tipos de polímeros hidrofílicos e exemplos podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2: Tipos e exemplos de polímeros hidrofílicos.

Tipos de polímeros	Exemplos
Derivados da celulose	Hidroxipropilmetilcelulose
Não-celulósicos (naturais ou semissintéticos)	Xantana, quitosana, alginatos, goma guar
Ácido acrílico	Carbômeros

Fonte: KOVALCZUK, 2017; MARANI, 2015; LOPES, LOBO e COSTA, 2005.

2.3.1 Hidroxipropilmetilcelulose

O hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um polímero amplamente utilizado para a produção de formas farmacêuticas de liberação modificada, devido a sua capacidade de intumescimento e relaxamento. Além disso, é atóxico, econômico e tem a capacidade de incorporar diversas substâncias ativas (FABRICIO, 2014).

A viscosidade e a massa molar do HPMC são fatores que influenciam na liberação do fármaco. Em massas molares viscosidade baixas, o HPMC libera o fármaco mais rapidamente no organismo. Essa variável não é interessante quando se trata de liberação prolongada (MARANI, 2015).

De acordo com a United States Pharmacopoeia (USP), os HPMC podem ser divididos em quatro tipos: HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910 e HPMC 1828. A classificação da USP dos HPMC diz respeito a sua forma estrutural, os dois primeiros números correspondem à porcentagem de grupos metoxi, enquanto os dois últimos, à porcentagem de grupos hidroxipropoxi (MORAIS, 2010).

O mecanismo de liberação do HPMC acontece quando o polímero intumescce. O intumescimento, libera o fármaco por difusão, ao mesmo tempo que, ocorre erosão do polímero em virtude de suas características polares. Esse fato é consequência da penetração da água no sistema (MARANI, 2015; MORAIS,

2.4 TECNOLOGIAS

2.4.1 Sistemas Matriciais

Nos sistemas matriciais, os medicamentos são incorporados em matrizes que são capazes de controlar a sua liberação. Comprimidos, cápsulas gelatinosas, péletes, grânulos ou minicomprimidos podem ser incorporados às matrizes. Existem dois tipos de sistemas matriciais: os sistemas insolúveis e os sistemas solúveis.

Os sistemas matriciais insolúveis utilizam polímeros que não se solubilizam nos líquidos do organismo. O fármaco é liberado para o organismo por meio de difusão ou por erosão da matriz. Após a liberação do ativo, a matriz insolúvel é eliminada nas fezes. (NABAIS, 2015; PEZZINI et al., 2007). Ao invés de polímeros insolúveis, podem ser utilizadas substâncias lipofílicas. Entretanto, elas são facilmente retiradas de circulação pela ação das lipases. Este fato elimina a vantagem desse sistema de não sofrer influência de agentes externos (NABAIS, 2015).

Por outro lado, os sistemas matriciais solúveis utilizam polímeros hidrofílicos que intumescem quando entram em contato com os fluídos gastrointestinais, formando uma camada gelificada que dificulta a saída do fármaco. O ativo pode ser libertado após a deterioração da camada gelificada ou por difusão através dela (NABAIS, 2015; PEZZINI et al., 2007).

2.4.2 Sistemas Reservatório

O fármaco é inserido em um núcleo que é revestido por um filme polimérico. A libertação do ativo acontece por difusão ou erosão, essa liberação é determinada pela característica do filme polimérico. Filmes microporosos liberam o fármaco por meio de difusão, e filmes que não apresentam poros liberam o ativo através de difusão.

Nesse sistema podem ser empregados polímeros para camuflar o odor e sabor, em adição, esses filmes não degradam em pH neutro, possibilitando a proteção contra a degradação da saliva. Mas também podem ser utilizados em formas farmacêuticas gastrorresistentes que funcionam de acordo com o pH do meio, liberando o ativo apenas em pH maior que 5, se tornando ideais para proteção da mucosa do estômago.

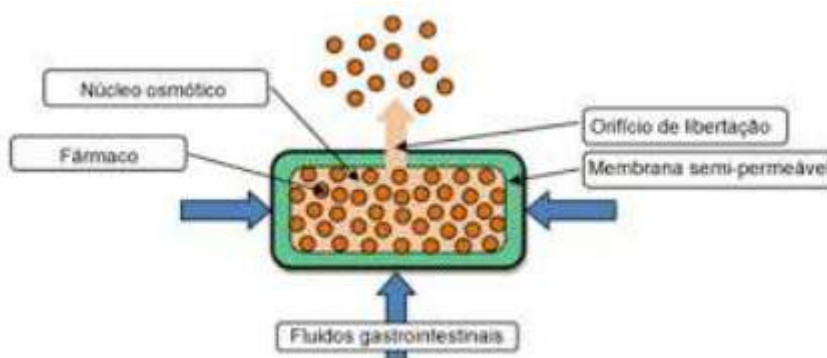
A bomba osmótica pode ser considerada um sistema reservatório, pois segue o mesmo princípio de revestimento da forma farmacêutica. Mas ela se difere por apresentar subclassificações e liberação do ativo se dá pela pressão osmótica (VILLANOVA, 2010).

2.4.3 Sistemas Osmóticos

As bombas osmóticas são sistemas que utilizam a pressão osmótica da forma farmacêutica para liberar o fármaco gradualmente. O ativo é liberado através de um orifício presente na unidade de liberação, feito a laser. Esses sistemas são muito utilizados, pois não são afetados pelo pH, agitação em torno do sistema e permitem a aplicação em medicamentos com solubilidades aquosas variadas. São classificados em bomba osmótica push-pull, bomba osmótica elementar e os sistemas osmóticos modificados (NABAIS et al., 2015; ALLEN et al., 2013). Essa tecnologia já é utilizada em medicamentos como Tofacitinib (KUSHNER et al., 2020).

A bomba osmótica elementar utiliza a tecnologia OROS (Osmotic Release Oral System) para liberar o ativo. O fármaco fica em um núcleo osmótico rodeado por uma membrana semipermeável, que possui um orifício de liberação. A entrada da água na unidade de liberação ocorre através da membrana. A água solubiliza o ativo, gerando pressão osmótica. A desvantagem desse sistema é que fármacos insolúveis não possuem capacidade de gerar pressão osmótica (NABAIS et al., 2015).

Figura 3: Bomba osmótica elementar.



Fonte: NABAIS et al., 2015.

Os líquidos gastrointestinais penetram através da membrana semipermeável e solubilizam o fármaco, gerando pressão osmótica necessária para sua liberação pelo orifício.

Para contornar esse problema foi criada a bomba osmótica push-pull que possibilita a incorporação de medicamentos insolúveis. A unidade de liberação é constituída de duas câmaras, uma para incorporação do ativo e outra, composta por um polímero hidrófilo. Quando ocorre a penetração da água no sistema, esse polímero possui a capacidade de expandir e formar um hidrogel. Com isso, o ativo é impulsionado através do orifício de liberação (NABAIS et al., 2015).

2.4.4 Sistemas Osmóticos Modificados

Outros sistemas de bomba osmótica foram criados com a intenção de fornecer melhorias para a bomba osmótica elementar e push-pull. A bomba osmótica de porosidade controlada, a bomba osmótica em sanduíche, OROS-CT e L-OROS são consideradas sistemas osmóticos modificados e suas funções podem ser observadas na Tabela 3 (NABAIS et al., 2015).

Tabela 3: Sistemas osmóticos modificados.

Sistemas osmóticos modificados	Descrição
Bomba osmótica de porosidade controlada	Criada para minimizar a irritação causada pelo orifício de liberação. Os poros são formados na forma farmacêutica somente após a administração.
Bomba osmótica em sanduíche	Possui duas câmaras para incorporação de fármacos e dois orifícios de liberação, um em cada extremidade. Essas câmaras são separadas por um compartimento expansível. É utilizada para permitir a administração de fármacos com solubilidades diferentes, pois a liberação acontece de ambos os lados.
Sistema OROS Colon Targeting (OROS-CT)	A liberação do fármaco ocorre somente no cólon, devido a um revestimento entérico que impede a absorção de água no pH ácido do estômago.
Sistema Liquid OROS (L-OROS)	O fármaco é impulsionado para fora da forma farmacêutica. É utilizado para medicamentos na forma líquida.

Fonte: NABAIS et al., 2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos fatos mencionados pode-se concluir que os medicamentos de liberação prolongada são uma ótima opção para pacientes que fazem uso de fármacos que precisam ser administrados diversas vezes ao dia. Essa classe de fármacos permite o aumento da adesão do paciente ao tratamento, evitando oscilações bruscas da concentração da droga à nível plasmático.

As tecnologias utilizadas para produzir esses medicamentos se mostraram dependentes dos agentes poliméricos, sendo o HPMC o que melhor apresenta características favoráveis para a fabricação de medicamentos. Entre as tecnologias, a bomba osmótica se destaca, por fazer uso da capacidade de intumescimento do polímero de maneira inovadora e criativa. Em contrapartida, as tecnologias matriciais e reservatório apenas usam o polímero como uma barreira para impedir o extravasamento antecipado do fármaco. Todavia, assim como a unidade funcional, as tecnologias devem ser pensadas pelos pesquisadores de maneira a utilizar a que melhor se encaixa no medicamento que se planeja desenvolver.

REFERÊNCIAS

- ALENCAR, G. O. et al. Liberação prolongada de fármacos e suas aplicações farmacológicas: revisão sistemática. *Revista E-Ciência*, v. 6, n. 1, 2018.
- ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 9. ed., 2013
- BORJA-OLIVEIRA, Caroline Ribeiro de. Organizadores e cortadores de comprimidos: riscos e restrições ao uso. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, p. 123-127, 2013.
- DE LYRA, M. A. M. et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007.
- FABRÍCIO, G. S. Estudo de matrizes nanocompósitas poliméricas para liberação modificada do anti-inflamatório não esteroide Piroxicam. Universidade de Brasília, Ceilândia, DF, 2014.
- GREGÓRIO, P. M. G. Sistemas terapêuticos para liberação prolongada de fármacos (formas de dosagem sólidas). Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.
- HAUSER, R. A. et al. Pharmacokinetics of ADS-5102 (Amantadine) Extended Release Capsules Administered Once Daily at Bedtime for the Treatment of Dyskinesia. *Clin Pharmacokinet*, v. 58, p. 77-88, 2019.
- KOVALCZUK, E. R. et al. Desenvolvimento tecnológico de polímeros naturais aplicados à indústria farmacêutica. 2017. Dissertação de Mestrado. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Paraná, 2017.
- KUSHNER, J. et al. Development and validation of a Level A in-vitro in-vivo correlation for tofacitinib modified-release tablets using extrudable core system osmotic delivery technology. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 147, 2020.
- LANZILLOTTI, P. F. Sistemas para liberação modificada de fármacos. 2012. 117 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.
- 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, p. 143-154, 2005.
- MARANI, P. L. Estudo da influência das características estrutu-

rais da hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) nas propriedades de superfície de filmes poliméricos, na incorporação e liberação de nicotina. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

MORAIS, V. V. Desenvolvimento e avaliação de comprimidos de hidroxipropilmetilcelulose para a liberação prolongada de triancinolona. 2010. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.

MORAMED, M. E. F.; ZENG, J.; MARROUM, P. J.; SONG, I.; OTHMAN, A. A. Pharmacokinetics of Upadacitinib With the Clinical Regimens of the Extended-Release Formulation Utilized in Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials. *Clinical pharmacology in drug development*, v. 8,2, p. 208-216, 2019.

NABAIS, I. Aplicações Terapêuticas de Sistemas de Liberação Modificada para Administração Oral. 2015. 38 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

NABAIS, I.; VEIGA, F.; FIGUEIRAS, A. Evolução Terapêutica dos Sistemas de Liberação Modificada para Administração Oral. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 4, n. 2, p. 101-133, 2015.

OLIVEIRA, E. G. et al. Avaliação da Goma Guar no desenvolvimento de comprimidos matriciais de liberação controlada de teofilina. *Polímeros*, v. 25, n. SPE, p. 54-58, 2015.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.

VILLANOVA, J. C. O. et al. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros*, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 32, n. 2, p. 149-158, 2011.