

Desenvolvimento de uma Suspensão Oral à Base de Aceclofenaco

Development of an Oral Suspension Based on Aceclofenac

Míria Dantas Pereira^{*a}; Mara Dantas Pereira^a

^aUniversidade Tiradentes. SE, Brasil.

*E-mail: miriadantaspereira@gmail.com

Resumo

O aceclofenaco é um fármaco anti-inflamatório não-esteroidal, indicado para o tratamento de diversos processos dolorosos e inflamatórios, podendo ser incorporado em diversas formulações farmacêuticas. Formas farmacêuticas líquidas, como as suspensões orais são indicadas para melhorar a adesão ao tratamento de pacientes que possuem dificuldades para deglutir. O objetivo deste trabalho foi produzir uma suspensão oral contendo aceclofenaco como princípio ativo, bem como, realizar o controle de qualidade da formulação para avaliar sua estabilidade. Foram produzidas quatro formulações, avaliadas quanto a características organolépticas, solubilidade, teor, velocidade de sedimentação, redispersibilidade, pH, ponto de fusão e controle microbiológico. Quanto ao teor, o resultado encontrado foi de 114,5%. A análise do pH das suspensões F1 (4.7 ± 0.057), F2 (4.6 ± 0.251), F3 (4.9 ± 0.251) e F4 (4.3 ± 0.251) foi realizado em triplicata, e as médias obtidas estiveram na faixa apontada pela literatura. Apenas as suspensões F1 e F2 apresentaram baixa velocidade de sedimentação 3h e 4h respectivamente. Quanto ao teste de redispersibilidade, a formulação F1 apresentou-se facilmente redispersível quando agitada, enquanto as suspensões F2, F3 e F4 apresentaram dificuldades de redispersão. Durante a análise de controle microbiológico, não houve crescimento de fungos e bactérias nas placas. Conclui-se, portanto que a formulação F1 foi a única formulação que atendeu a todos os critérios de aceitação definidos para uma suspensão, apresentando boa aparência e consistência, facilidade de redispersão, sedimentação, além de aspecto homogêneo e viável em termos de análises físico-químicas.

Palavras-chave: Suspensões. Anti-Inflamatórios não Esteroides. Controle de Qualidade.

Abstract

Aceclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug, indicated for the treatment of various painful and inflammatory processes, and can be incorporated into several pharmaceutical formulations. Liquid dosage forms, such as oral suspensions, are indicated to improve adherence to the treatment of patients who have difficulty swallowing. The objective of this work was to produce an oral suspension containing aceclofenac as an active ingredient, as well as to perform the formulation quality control to evaluate its stability. Four formulations were produced, evaluated for organoleptic characteristics, solubility, content, sedimentation speed, redispersibility, pH, melting point and microbiological control. As for the content, the result found was 114.5%. The pH analysis of suspensions F1 (4.7 ± 0.057), F2 (4.6 ± 0.251), F3 (4.9 ± 0.251) and F4 (4.3 ± 0.251) was performed in triplicate, and the averages obtained were in the range indicated by the literature. Only suspensions F1 and F2 showed low sedimentation speed 3h and 4h, respectively. As for the redispersibility test, formulation F1 was easily redispersible when stirred, while suspensions F2, F3 and F4 exhibited difficulties in redispersion. During the microbiological control analysis, there was no fungi and bacteria growth on the plates. It is concluded, therefore, that the formulation F1 was the only formulation that met all the acceptance criteria defined for a suspension, presenting good appearance and consistency, ease of redispersion, sedimentation, in addition to a homogeneous and viable aspect in physical-chemical terms.

Keywords: Suspensions. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents. Quality Control.

1 Introdução

O aceclofenaco, pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). É um medicamento caracterizado por suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias (MAGLIOCCA *et al.*, 2018) e é utilizado no tratamento de processos inflamatórios e dolorosos, como lombalgia, osteoartrose, artrite reumatoide e espondilite, entre outros (PATEL *et al.*, 2018).

O mecanismo de ação do aceclofenaco baseia-se principalmente na inibição da síntese das prostaglandinas por meio da inibição da enzima ciclo-oxigenase. A substância é metabolizada nos hepatócitos para diferentes metabolitos, além de possuir meia vida biológica curta (cerca de 4 horas).

Possui menor risco de complicações gastrointestinais e menor potencial hepatotóxico do que outras drogas da mesma classe de fármaco (SOLANKI; DAHIMA, 2011; RIFFAT *et al.*, 2020).

Quanto as suas características físico-químicas, o aceclofenaco possui aspecto de um pó branco ou quase branco, cristalino, com um ligeiro odor característico. Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, solúvel em álcool e etanol (96%), de fórmula molecular, $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$, e denominação segundo a IUPAC [[[(2 - [(2,6-diclorofenil) amino]-fenil]-acetil] oxi] acético. O ativo possui peso molecular de 354,2 M e faixa de fusão varia entre 149 °C e 150 °C (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2013).

O aceclofenaco é um ativo pouco solúvel em meio aquoso e altamente permeável, podendo ser incorporado em diferentes formulações farmacêuticas (NIKALJE; GADIKAR, 2018). Dentre elas, a suspensão é uma forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual estas partículas não são solúveis tendendo a sedimentar. No entanto, o sedimento formado deve ser facilmente redisperso. Elas podem ser utilizadas para uso oral, tópico, intravenoso e intramuscular (SOUSA *et al.*, 2014).

Diante disso, as suspensões orais apresentam vantagens como permitir a viabilidade de um fármaco insolúvel na forma líquida, mascarar um sabor desagradável, possuir maior velocidade de absorção do fármaco quando comparada à forma sólida oral, cujas partículas finamente divididas dissolvem-se mais rapidamente nos fluidos do trato gastrointestinal (VENTURA, 2017).

Para uma suspensão oral ser considerada com boas características, está deve permanecer homogênea, no mínimo, entre o período de agitação do frasco e a retirada da quantidade desejada. Não deve formar *caking* (sedimento compacto) no fundo do frasco e não deve apresentar crescimento cristalino.

Quadro 1 - Insumos farmacêuticos utilizados nas formulações

Insumo Farmacêutico	Fabricante/fornecedor	Lote	Função
Aceclofenaco	Pharma Nostra	14083947G	Princípio ativo
Carboximetilcelulose	Pharma Nostra	090824258	Agente suspensor
Celulose microcristalina	Galena	1410006302	Agente suspensor
Benzoato de sódio	Mapric	AUTO0069477	Conservante
Sacarina	Henrifarma	07853	Edulcorante
Lauril sulfato de sódio	Labsynth	124270	Agente floculante
Sorbitol	Mapric Produtos	AUTO249889	Umectante
Aroma em pó de abacaxi	Via Farma	100827265	Flavorizante

Fonte: Dados da pesquisa.

2.1 Equipamentos

Para a realização do estudo foram utilizados: placa aquecedora, balança analítica modelo FA2104N, pHmetro Quimis modelo Q400MA, medidor de ponto de fusão Spencer modelo PFM-II, picnômetro.

2.2 Controle de qualidade do ativo

O ativo aceclofenaco foi analisado macroscopicamente, considerando características como aspecto, cor, sabor e odor (KALA; JUYAL, 2016).

A análise de solubilidade do aceclofenaco foi realizada dissolvendo 1g do ativo em 1 mL de diferentes solventes como água destilada, acetona, álcool e etanol. Em seguida da realização do teste, foi realizada a classificação da solubilidade do ativo conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019).

O equivalente a 0,3 g de aceclofenaco foi pesado e dissolvido em 40 mL de metanol. A solução foi titulada com hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 M. Para cada 2 mL de NaOH adicionado, o pH foi determinado com um pHmetro acoplado no interior do Erlenmeyer. Após um aumento acentuado

Desde modo, o produto deve ser mantido em recipiente hermeticamente fechado, em temperatura entre 15 a 25 °C (VENTURA, 2017; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

As formas farmacêuticas líquidas como suspensões orais são as mais adequadas para pacientes pediátricos e geriátricos, pois estes não conseguem deglutir formas farmacêuticas sólidas, bem como, pacientes acamados. Logo, o uso de suspensões contribui para melhor adesão ao tratamento, além de apresentarem grande flexibilidade no ajuste das doses ao longo do tratamento (VENTURA, 2017; SIPOS *et al.*, 2019).

O presente estudo teve como objetivo desenvolver uma formulação de suspensão oral contendo aceclofenaco. Para isto, foram desenvolvidas quatro diferentes formulações. Afim de padronizar a formulação que obteve os melhores resultados em relação a estabilidade química, física e microbiológica.

2 Material e Métodos

Os insumos farmacêuticos utilizados nas formulações estão descritos no Quadro 1. Foi utilizado para o preparo da formulação água destilada (q.s.p) como veículo e metanol como reagente.

observado do pH, o volume de titulante foi reduzido para 1 mL (ADERIBIGBE *et al.*, 2012).

O ponto de fusão do aceclofenaco foi determinado usando um medidor de ponto de fusão. Uma pequena quantidade de amostra do ativo foi disposta em uma parede fina tubo capilar; o tubo tinha aproximadamente 10-12 cm de comprimento com 1mm de diâmetro e fechado em uma extremidade. O capilar que continha a amostra foi colocado no aparelho de ponto de fusão e aquecido e quando a amostra de droga foi derretida o ponto fusão do ativo foi anotado (BABUKONDRA; PRASANNASETHY, 2016).

2.3 Desenvolvimento das formulações

Quatro formulações de suspensão oral à base de aceclofenaco foram desenvolvidas. Para todas as formulações, o aceclofenaco e os demais ingredientes sólidos foram previamente triturados, tamisados e levigados com sorbitol. O conteúdo levigado foi incorporado com o respectivo veículo, tendo seu volume total completado. Para completa homogeneização, as formulações foram agitadas e

acondicionadas em recipientes herméticos. A composição das formulações preparadas encontra-se descrita no Quadro 2.

Quadro 2 - Descrição qualitativa e quantitativa dos componentes da formulação em estudo

Componentes	Concentração			
	F1	F2	F3	F4
Aceclofenaco	2%	2%	2%	2%
Sorbitol	50%	50%	50%	50%
Benzoato de sódio	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Carboximetilcelulose	0,5%	0,5%	-	-
Celulose microcristalina	-	-	0,5%	0,5%
Lauril Sulfato de sódio	1,0%	-	1,0%	-
Sacarina	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Aroma em pó de abacaxi	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
Água destilada q.s.p	100%	100%	100%	100%

Fonte: Dados da pesquisa.

2.4 Controle de qualidade do produto acabado

O pH das formulações foi determinado utilizando um pHmetro digital. Após calibração, o eletrodo foi devidamente lavado com água destilada, seco com papel absorvente e imerso na solução amostra. Para suspensões orais o pH deve se manter na faixa entre 4,0 a 7,0 (SOUSA et al., 2014; SILVA et al., 2015). O resultado do pH corresponde à média de três triplicatas.

Para a determinação da velocidade de sedimentação, a suspensão foi manipulada em uma proveta de plástico de 50 mL e deixada em repouso. Foi avaliada a formação de sedimento, em função do tempo, até o surgimento de um volume de sedimento constante (SOUSA *et al.*, 2014) ela não se encontra numa forma farmacêutica adequada às necessidades pediátricas. As formas farmacêuticas líquidas são ideais para pediatria, portanto o objetivo deste trabalho é realizar a transformação farmacêutica de comprimidos de 25 mg de hidroclorotiazida em suspensões e a realização do controle de qualidade das mesmas. Foi produzida uma suspensão a partir da matéria-prima e outra a partir dos comprimidos. Metade de cada suspensão foi armazenada sob-refrigeração e a outra metade, à temperatura ambiente. Elas foram avaliadas quanto ao teor, densidade, velocidade de sedimentação, pH, comportamento reológico e identificação do ativo. Quanto ao teor, as suspensões se mostraram estáveis, dentro de período de 60 dias. Quanto à viscosidade, elas apresentaram características de um fluido pseudoplástico. O pH das suspensões de comprimidos foi maior do que o das suspensões de matéria-prima. Ambas as suspensões apresentaram baixa velocidade de sedimentação. Este estudo mostrou que é farmacotecnicamente viável a produção de suspensões de hidroclorotiazida a partir de comprimidos e que o GUTE é um excelente veículo para suspensões farmacêuticas, pois confere estabilidade física e não interfere nas análises do controle de qualidade físico-químico.”,ISSN”:"25264095",,"language"::"pt",,"author"::[{"family"::"Sousa",,"given"::"Ali

ne de Assis"}, {"family"::"Sousa",,"given"::"Ederson Laurindo Holanda",,"dropping-particle"::"de"}, {"family"::"Josino",,"given"::"Maria Aparecida Alexandre"}, {"family"::"Fonseca",,"given"::"Said Gonçalves da Cruz"}],,"issued"::{,"date-parts"::[["2014",6,30]]} }},,"schema"::"https://github.com/citation-style-language/schema/raw/master/csl-citation.json"} .

O teste de redispersibilidade é avaliado quanto a aparência após a agitação, as partículas em suspensão devem se distribuírem uniformemente na solução, sendo reprovado caso haja a formação de *caking* (SOLON et al., 2013).

Para a contagem microbiana em níveis aceitáveis, pesou-se 10g de amostra da suspensão, diluída em 90 mL de caldo caseína-soja, após homogeneização, foram realizadas diluições decimais sucessivas, sendo semeados em profundidade 1,0 mL em cada diluição para meio de cultura ágar caseína-soja e ágar sabouraud dextrose. As placas foram incubadas a 37 °C por 3 dias (bactérias) e 25 °C por 7 dias (fungos). Após a incubação, realizou-se a contagem de colônias (UFC/g) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

3 Resultados e Discussão

3.1 Controle de qualidade do ativo

O aspecto físico do aceclofenaco foi examinado por características organolépticas, e os resultados obtidos foram: pó branco ou quase branco, cristalino, com leve sabor amargo e ligeiro odor característico, esses aspectos se encontram conforme ao descrito na British Pharmacopoeia (2013). Babukondra e Prasannaethy (2016), obtiveram os mesmos resultados ao analisarem as características organolépticas deste ativo.

No teste de solubilidade, o ativo caracterizou-se como praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona, solúvel em álcool e etanol, sendo estes resultados em concordância com os dados obtidos na European Pharmacopoeia (2001). Soni, Chaudhary e Sharma (2016) obtiveram os mesmos resultados.

Sipos *et al.* (2019) destaca que pôr o aceclofenaco ser praticamente insolúvel em água, ele pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Após administração oral, o aceclofenaco é bem absorvido, no entanto, sua biodisponibilidade é reduzida devido ao alto metabolismo de primeira passagem e baixa solubilidade aquosa do medicamento. Existem diversos métodos tecnológicos para aumentar a biodisponibilidade de um medicamento. Para a classe SCB II, isso pode ser alcançado melhorando a dissolução da substância ativa pouco solúvel em água reduzindo o tamanho das partículas, a preparação de complexos solúveis em água, usando sistemas surfactantes e formulação de dispersões sólidas.

O ponto de fusão do aceclofenaco encontrado foi 150°C. O resultado encontra-se conforme com as especificações da British Pharmacopoeia (2013). Raza *et al.* (2017) reportaram que o valor do ponto de fusão do aceclofenaco puro é de

153,43 °C, podendo variar de 149,23 °C a 154,24 °C, essa variação existe em função da forma polimórfica analisada. Todos os dados das análises físico-químicas encontrados estão descritos no Quadro 3.

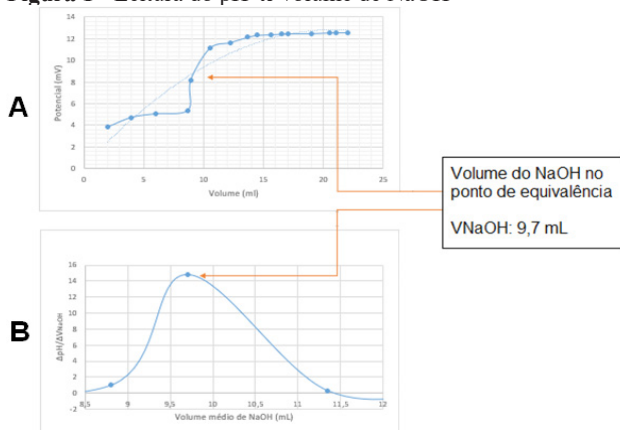
Quadro 3 - Dados das análises físico-químicas

Análises Físico-Químicas	Especificações	Resultados
Aspectos	Pó branco, cristalino, com um ligeiro odor	Conforme
Solubilidade	Água: insolúvel e Álcool: solúvel	Conforme
Ponto de fusão	150 °C	Conforme

Fonte: Dados da pesquisa.

O teste de identificação foi efetuado por meio de titulação potenciométrica. Através da reação do aceclofenaco, solubilizado em metanol, com NaOH 0,1 M e acoplado a um pHmetro. O ponto de equivalência foi reconhecido pela grande variação do potencial, das leituras de pH x Volume de NaOH adicionado, como ilustrado na Figura 1. O método proposto para a titulação foi suficiente para fornecer curvas de titulação potenciométricas de forma satisfatória para uma detecção precisa e reproduzível do ponto final. O tempo necessário para a análise do aceclofenaco (após a preparação de amostras) pelo método potenciométrico foi de 7 minutos. Dessa forma, Turbino e Aricetti (2011), realizaram o teste com o aceclofenaco, e obtiveram duração semelhante de aproximadamente 8 minutos.

Figura 1 - Leitura do pH x Volume de NaOH



Fonte: Os autores.

Para chegar ao valor de teor do ativo foi necessário aplicar inicialmente um cálculo, retirado da European Pharmacopoeia (2001), onde 1ml de hidróxido de sódio corresponde a 35,42 mg de aceclofenaco, multiplicado pelo volume do titulante encontrado 9,7mL, obtendo-se o valor de 343, 57 mg. Em seguida, foi feito outro cálculo de conversão para porcentagem, onde 300mg do ativo está para 100% dividido por 343,57 mg. Onde o resultado do teor encontrado foi de 114,5%. Esse valor se encontra de acordo com a British Pharmacopoeia (2013), o que pode ser confirmando ainda por Jain *et al.* (2016a), que obtiveram resultado similar, 115% de teor do ativo.

3.2 Controle de qualidade do produto acabado

O resultado do pH das formulações F1, F2, F3, F4, foram respectivamente 4.7, 4.6, 4.9 e 4.3, obtidos pela média das triplicatas (Quadro 4). Logo, todas as formulações encontram-se de acordo com as especificações obtidas na literatura (SOUSA *et al.*, 2014).

Observa-se que as suspensões apresentaram pequenas variações de pH. Outro estudo, de suspensão a base de aceclofenaco, obtiveram resultados semelhantes. Kala e Juval (2016) citam resultados do pH entre 4.0 e 5.5, numa região mais ácida e de maior estabilidade para o ativo.

Quadro 4 - Comparação dos valores de pH das quatro formulações, correspondentes à média e desvio padrão de triplicatas

Formulação	pH (média±dp)
F1	4.7 ± 0.057
F2	4.6 ± 0.251
F3	4.9 ± 0.251
F4	4.3 ± 0.251

Fonte: Dados da pesquisa.

Este teste foi avaliado quanto a formação de sedimento, em função do tempo, das quatro formulações. Em análise do Quadro 5, nota-se que a suspensão que demonstra maior velocidade de sedimentação na proveta foi a F4 (em 1h e 30 min) e em seguida a F3 (2 h), provavelmente devido as partículas não se dissolveram por completo, tornando-se mais pesadas e sedimentando mais rapidamente, pois de acordo com Song *et al.* (2018) quanto maior a massa dispersa na suspensão, maior e mais rápida é a sedimentação, enquanto isso a F1 levou 3 h para formar sedimento, e a F2 foi a formulação que obteve menor velocidade de sedimentação (4 h), devido as partículas demonstrarem menor tamanho Sousa *et al.* (2014).

Nesse teste, as formulações que se saíram melhor foram as formulações F1 e F2, pois ainda segundo Sousa *et al.* (2014) uma baixa velocidade de sedimentação é um dos principais atrativos para uma boa suspensão, pois acarreta em uma boa homogeneidade do produto, diminuindo assim o risco de erros de dose durante a administração do medicamento. O tempo de sedimentação de cada formulação está descrito na Quadro 5.

Quadro 5 -Velocidade de sedimentação em proveta

Formulação	Tempo (H)
F1	3 h
F2	4 h
F3	2 h
F4	1 h 30 min

Fonte: Dados da pesquisa.

O sedimento da suspensão F1 foi facilmente redispersível quando agitado. De forma, que o uso da carboximetilcelulose em conjunto com agente floculante garantiu a estas suspensões melhores características de estabilidade, fazendo com que apresente baixa velocidade de sedimentação e fácil redispersão do sedimentado, o que acarreta em uma boa

homogeneidade do produto. Pois segundo Kumar e Yagnesh (2016), a carboximetilcelulose pode ser utilizada para melhorar a viscosidade e a estabilidade de suspensões, bem como o Lauril Sulfato de sódio utilizado em suspensões como agente floculante, fazendo com que as partículas se agrupam formando aglomerados frouxos facilmente redispersíveis.

Diferentemente das formulações F2, F3 e F4 que ao serem agitadas apresentaram dificuldade de redispersão. Nas formulações F2 e F4 ocorreram também a formação de bolhas em sua superfície, possivelmente pois nessas formulações não foi adicionado o agente floculante (Lauril Sulfato de sódio). Esse fenômeno pode ter ocorrido devido ao veículo (agente molhante) não ter conseguido molhar as partículas (SONG *et al.*, 2018).

Já a formulação F3 teve a formação de *caking* que é definido como formação de sedimento muito compacto, não redispersível, mesmo fazendo uso do agente floculante Lauril Sulfato de sódio. Segundo Jain *et al.* (2016b), uma das principais causas de seu aparecimento é a formação de pontes entre cristais do sedimento. Isto pode ocorrer entre duas ou mais partículas simultaneamente, formando ligações estáveis entre elas e consequentemente a formação de sedimento bastante compacto, nessa formulação utilizou-se o agente suspensor celulose microcristalina.

Esse processo pode ser explicado detalhadamente por Wang *et al.* (2015), pois quando se verifica em uma suspensão a formação de sedimento, esta pode corresponder a um estado de floculação ou a uma agregação em que se observa a formação de aglomerados (*caking*). As partículas floculadas depositam rapidamente e redispersam com facilidade com a agitação. Pelo contrário, as partículas que não floculam, depositam mais lentamente, mas, no entanto, tendem a formar sedimentos aglomerados, muitas vezes não suscetíveis de redispersão, mesmo quando agitados energicamente. A fácil redispersibilidade, por simples agitação do sedimento formado, apresenta uma grande importância já que possibilita a exatidão e a reprodutibilidade das doses administradas, assegurando consequentemente a eficácia e segurança terapêutica.

Sendo assim, após os resultados dos testes preliminares das quatro formulações foi possível direcionar a escolha da formulação que se manteve mais estável nessa análise, foi a formulação F1.

O controle microbiológico tem como objetivo determinar o número total de microrganismos presentes em preparações não estéreis, cosméticos e drogas vegetais, além da identificação de microrganismos patogênicos, que não devem estar presentes, assegurando assim a utilização de produtos de boa qualidade (CARDOSO, 2015).

A Farmacopeia Brasileira (2019), estabelece o limite para preparações aquosas de uso oral de 10^{-2} UFC/ml ou gramas de contagem total de bactérias aeróbias e de 10^{-1} . Para contagem total de fungos/leveduras e para *Escherichia coli* está deve ser

ausente. Logo ao analisar-se as placas, percebeu-se que não houve crescimento de fungos e de bactérias (Quadro 6).

Quadro 6 - Análise microbiológica das amostras das quatro formulações de suspensões orais

Formulação	Amostra	Bactérias	Fungos	Resultado
F1	Com extrato caseína 1:100	Ausente	Ausente	Conforme
F2	Com extrato caseína 1:1000	Ausente	Ausente	Conforme
F3	Com extrato Sabouraud 1:100	Ausente	Ausente	Conforme
F4	Com extrato Sabouraud 1:1000	Ausente	Ausente	Conforme

Fonte: Dados da pesquisa.

Assim, as quatro formulações permaneceram estáveis de acordo com os requisitos da Farmacopeia Brasileira (2029). Assim, sabe-se que a presença de conservante nas formulações líquidas orais é indispensável para impedir a contaminação das formulações (SOUSA *et al.*, 2014). De acordo com Vieira, Vianna e Almeida (2020) o uso de um sistema conservante como o benzoato de sódio, proporciona a formulações farmacêuticas líquidas na faixa de pH (2,0 a 5,0), ótimos efeitos de conservação devido a suas propriedades bacteriostáticas e antifúngicas serem mais eficazes em meio ácidos.

4 Conclusão

Com o presente estudo, foi possível desenvolver e caracterizar quatro formulações de suspensão para uso oral à base de aceclofenaco. Pôde-se demonstrar também a adequabilidade do método analítico para análise qualitativa e quantitativa da formulação desenvolvida. Dentre as quatro formulações, a F1 foi a única formulação que atendeu a todos os critérios de aceitação definidos para uma suspensão, apresentando boa aparência e consistência, facilidade de redispersão, sedimentação, além de aspecto homogêneo e viável em termos de análises físico-químicas.

Observou-se ainda que na F1, o uso da carboximetilcelulose em conjunto com agente floculante, possibilitou a fácil redispersão da suspensão quando agitada, impedido a formação do *caking*. Deste modo, a F1 mostrou-se dentro das expectativas iniciais quanto a sua estrutura para o produto em questão, demonstrando-se apta para um futuro estudo aprofundado de estabilidade, eficácia e aceitabilidade.

Referências

- ADERIBIGBE, S.A. *et al.* Sensitive spectrophotometric determination of aceclofenac following azo dye formation with 4-carboxyl-2,6-dinitrobenzene diazonium ion. *Acta Pol Pharm.*, v.69, n.2, p.203-211, 2012.
- BABUKONDRA, M.; PRASANNA SETHY, S. Formulation, characterization and invitro evaluation of aceclofenacemulgel for topical application. *J. Pharm.*, v.31, n.1, p.90-98, 2016.

- BRITISH PHARMACOPOEIA. *British Pharmacopoeia*. London: The Stationery Office, 2013.
- CARDOSO, C.R.P. Controle de qualidade e avaliação da atividade farmacológica do extrato de *Byrsonima intermedia* e da amentoflavona. *SaBios*, v.10, n. 3, p.35-42, 2015.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA. *European Pharmacopoeia*. London: Council of Europe, 2001.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. *Farmacopeia Brasileira*. Brasília: ANVISA, 2019.
- JAIN, R. *et al.* An observational study of the effect of vibration on the caking of suspensions in oily vehicles. *Int. J. Pharm.*, v.514, n.1, p.308-313, 2016a. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.037
- JAIN, S. *et al.* Development and evaluation of film coated aceclofenac and chlorzoxazone tablet with enhanced dissolution rate. *J. Pharm. Invest.*, v.46, n.5, p.467-474, 2016b. doi: 10.1007/s40005-016-0238-z
- KALA, S.; JUYAL, D.S. Preformulation and characterization studies of aceclofenac active ingredient. *Pharma Innov. J.*, v.5, n.9, p.110-119, 2016.
- KUMAR, R.S.; YAGNESH, N.S. Pharmaceutical suspensions: patient compliance oral dosage forms. *World J. Pharm. Pharm. Scie.*, v.5, n.12, p.1471-1537, 2016.
- MAGLIOCCA, S. *et al.* Aceclofenac–galactose conjugate: design, synthesis, characterization, and pharmacological and toxicological evaluations. *Mol. Pharm.*, v.15, n.8, p.3101-3110, 2018. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00195
- NIKALJE, A.; GADIKAR, R. A simple liquid chromatographic method for simultaneous determination of aceclofenac, methyl salicylate, and benzyl alcohol in pharmaceuticals. *J. Pharm. Res.*, v.12, n.3, p.283-287, 2018.
- PATEL, B.K. *et al.* Development and validation of stability indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of aceclofenac and cyclobenzaprine hydrochloride in pharmaceutical dosage form. *World J. Pharm. Pharm. Scie.*, v.7, n.5, p.874-888, 2018.
- RAZA, K. *et al.* Aceclofenac polymorphs: Preparation, characterization and intestinal permeation studies. *J. Drug Deliv. Scie. Technol.*, v.39, n.1, p.69-74, 2017. doi: 10.1016/j.jddst.2017.03.004
- RIFFAT, Y. *et al.* Aceclofenac fast dispersible tablet formulations: Effect of different concentration levels of Avicel PH102 on the compactional, mechanical and drug release characteristics. *Plos One*, v.15, n.2, p.1-16, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0223201
- SILVA, J.R. *et al.* Comparação da degradabilidade do ibuprofeno em suspensão oral armazenada em embalagem primária de polietileno e de vidro. *Ensaios Ciênc.*, v.16, n.6, p. 39-49, 2015. doi: 10.17921/1415-6938.2012v16n6p%25p
- SIPOS, E. *et al.* Formulation and characterization of aceclofenac-loaded nanofiber based orally dissolving webs. *Pharmaceutics*, v.11, n.8, p.1-11, 2019. doi: 10.3390/pharmaceutics11080417
- SOLANKI, S.S.; DAHIMA, R. Formulation and evaluation of aceclofenac mouth-dissolving tablet. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, v.2, n.2, p.128-131, 2011. doi: 10.4103/2231-4040.82951
- SOLON, L.G.S. *et al.* Estudo de controle de qualidade físico-químico de suspensões orais manipuladas de naproxeno sódico. *Rev. Ciênc. Méd.*, v.21, n.6, p.87-93, 2013. doi: 10.24220/2318-0897v21n1/6a1876
- SONI, G.C.; CHAUDHARY, P.; SHARMA, P. Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drug Aceclofenac. *Ind. J. Pharm. Pharmacol.*, v.3, n.3, p.139-145, 2016. doi: 10.5958/2393-9087.2016.00030.3
- SONG, Y. *et al.* Stability of an extemporaneously compounded minoxidil oral suspension. *Am. J. Health Syst Pharm.*, v.75, n.5, p.309-315, 2018. doi: 10.2146/ajhp160457
- SOUSA, A.A. *et al.* Desenvolvimento de suspensão oral de hidroclorotiazida para uso em pediatria. *Bol. Inform. Geum*, v.5, n.2, p.1-9, 2014.
- TUBINO, M.; ARICETTI, J. A. A green method for determination of acid number of biodiesel. *J. Braz. Chem. Soc.*, v.22, n.6, p.1073-1081, 2011. doi: 10.1590/S0103-50532011000600011
- VENTURA, D.M. *Desenvolvimento farmacotécnico de formulações de suspensões de hidroclorotiazida obtidas por transformação de formas farmacêuticas*. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 2017.
- VIEIRA, N.R.; VIANNA, W.O.; ALMEIDA, J.F.M. Controle de qualidade microbiológica de produtos não estéreis. *Braz. J. Develop.*, v.6, n.1, p.2889-2901, 2020. doi: 10.34117/bjdv6n1-208
- WANG, L. *et al.* Preparation and evaluation of taste masked oral suspension of arbidol hydrochloride. *Asian J. Pharm. Scie.*, v.10, n.1, p.73-79, 2015. doi: 10.1016/j.ajps.2014.07.001.