



Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo

Andrea Andrioli^{1,2}; Livia Deris Prado³; Maíra Assis da Costa³; Helvécio Vinícius Antunes Rocha^{3,*}

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Medquímica Industria Farmacêutica, Juiz de Fora, MG, Brasil.

³Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados, Complexo Tecnológico de Medicamentos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

O ibuprofeno é um agente anti-inflamatório não esteróide, derivado do ácido fenilpropiónico que possui atividade anti-inflamatória de ação moderada. Sua ação analgésica está relacionada às propriedades anti-inflamatórias devido à redução da produção da ciclooxigenase-1 (COX-1) e da ciclooxigenase-2 (COX-2). O ibuprofeno exibe diferentes morfologias quando cristalizado em diferentes solventes. Neste estudo, se avaliaram as características de matérias-primas do ibuprofeno e o impacto destas nas propriedades de dissolução e processamento. Foram avaliadas três matérias-primas do ibuprofeno de três diferentes fabricantes, utilizando variadas técnicas de caracterização. As análises confirmaram que todas apresentavam a mesma forma cristalina do ibuprofeno; assim, o polimorfismo foi descartado como uma das causas de influência na dissolução e no fluxo do fármaco. Os resultados mostraram que características físicas da matéria-prima ibuprofeno tiveram impacto nas propriedades de fluxo e dissolução e que existe uma variabilidade das características físicas do fármaco entre diferentes fabricantes. Isto mostra a importância da avaliação de características da matéria-prima para correlacioná-las com propriedades de desempenho, possibilitando o desenvolvimento e melhoramento farmacotécnico.

Palavras-chave: Ibuprofeno. Molhabilidade. Fluxo.

INTRODUÇÃO

Os fármacos, também conhecidos como insumos farmacêuticos ativos (IFA), são empregados na fabricação de um medicamento, sendo responsáveis pela ação farmacológica. A maioria dos IFAs comercializados é formulada em formas farmacêuticas sólidas de uso oral, sendo um modo conveniente de administração (Sastry et al., 2000). Características do estado sólido da matéria-prima, como polimorfismo, tamanho de partícula e morfologia podem influenciar na dissolução de um IFA e, conseqüentemente, na eficácia de um medicamento (Huang & Tong, 2004).

Os IFAs, no estado sólido, podem ser cristalinos ou amorfos. Nos cristalinos, os átomos e moléculas organizam-se em um arranjo tridimensional periódico e bem estruturado. Os sólidos amorfos não contêm ordenação espacial a longa distância e, por isso, podem apresentar propriedades diferentes daquelas verificadas nos cristalinos (Hancock & Zografi, 1997; Hilfiker, 2006). Dentre as formas cristalinas de um IFA incluem-se polimorfos, solvatos, sais e cocrystalis. Estes apresentam características físico-químicas próprias, devido ao arranjo estrutural e composição (Brittain, 1999).

O polimorfismo ocorre quando cristais de um mesmo composto químico diferem em seu arranjo interno. Assim, os polimorfos podem apresentar diferentes interações entre as moléculas, o que pode impactar em propriedades físico-químicas de um IFA (Brittain, 1999). O polimorfismo tem grande importância nas mais diversas aplicações industriais e comerciais, pois pode influenciar em propriedades, como solubilidade, taxa de dissolução, biodisponibilidade, estabilidade química e física e características de processamento (Brittain, 1999). Logo, o polimorfismo deve ser investigado em todas as etapas do desenvolvimento, da manipulação e da regulação de um IFA e também no controle de qualidade do produto final (Prado, 2012). Um dos parâmetros mais afetados pelas características cristalinas dos IFAs é a biodisponibilidade, que está estreitamente relacionada à solubilidade e à

Autor correspondente: Helvécio Vinícius Antunes Rocha, Laboratório de Sistemas Farmacêuticos Avançados, Complexo Tecnológico de Medicamentos – Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: helveciorocha@far.fiocruz.br; helvecio.far@gmail.com.

dissolução dos diferentes polimorfos (Brittain, 1999).

O hábito cristalino ou morfologia é outra característica do estado sólido que pode influenciar no desempenho das formas farmacêuticas, apresentando impacto sobre características como fluidez, compressibilidade e dissolução. A morfologia não depende somente do polimorfo obtido, mas também de condições experimentais que definem, por exemplo, as taxas de crescimento de cada face do cristal (Tiwary, 2001).

O ibuprofeno é um exemplo de IFA que, dependendo das condições de cristalização, apresenta-se em diferentes hábitos cristalinos (Gordon & Amin, 1984; Rasenack & Muller, 2002; Garekani et al., 2001; Cano et al., 2001).

Trata-se de um agente anti-inflamatório não-esteróide, derivado do ácido fenilpropionico. Sua fórmula estrutural plana está apresentada na Figura 1. Está na classe dos anti-inflamatórios de ação moderada, sendo um fármaco de primeira escolha, por apresentar menor incidência de efeitos adversos (Brocks & Jamali, 1999). Sua ação analgésica está relacionada às propriedades anti-inflamatórias devido à redução da produção da ciclooxigenase-1 (COX-1) e da ciclooxigenase-2 (COX-2) (Rainsford, 2009). O ibuprofeno é um fármaco da classe II segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), apresentando baixa solubilidade e alta permeabilidade (Potthast et al., 2005).

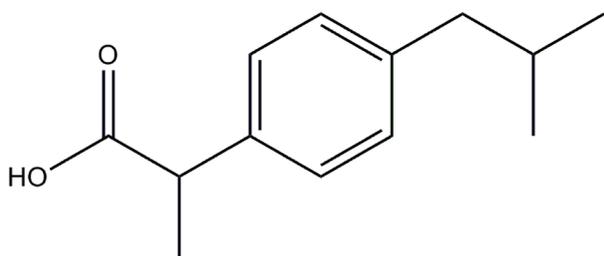


Figura 1: Fórmula estrutural do ibuprofeno.

Sua molécula possui um centro quiral. O S-enantiômero apresenta maior afinidade por proteínas plasmáticas, sendo farmacologicamente ativo como inibidor da síntese de prostaglandinas. O R-enantiômero é menos ativo (Rainsford, 2009). Testes biológicos realizados in vivo demonstraram que a enzima epimerase 2-amilpropionil-CoA é capaz de converter o R-ibuprofeno no enantiômero mais ativo (Brocks & Jamali, 1999). O ibuprofeno, introduzido no mercado para o tratamento de diversas condições inflamatórias e de dor é a mistura racêmica, RS-ibuprofeno (Carvalho et al., 2006).

O RS-ibuprofeno apresenta dois polimorfos, formas I e II, com estruturas cristalinas descritas na literatura (Stone et al., 2009; Derollez et al., 2010). Também se encontra descrita, a estrutura cristalina do S-ibuprofeno (King et al., 2011).

O ibuprofeno exibe diferentes morfologias quando cristalizado em diferentes solventes. Estudos demonstraram que cristais com morfologia de placas eram obtidos a partir de soluções alcoólicas enquanto que cristais aciculares,

a partir de solventes não polares (Rasenack & Muller, 2002; Cano et al., 2001; Garekani et al., 2001). Em todos os trabalhos apresentados, as diferenças na morfologia dos cristais do ibuprofeno não estavam relacionadas a diferentes polimorfos, mas somente às mudanças nas taxas de crescimento em cada face do cristal. Foi demonstrado que as modificações não influenciavam significativamente as propriedades mecânicas do ibuprofeno, como compressibilidade, fluidez e densidade. As amostras obtidas a partir de soluções alcoólicas exibiram maior densidade específica e melhor fluxo (Garekani et al., 2001).

Diversos trabalhos mostraram que as características do estado sólido do ibuprofeno podem gerar grandes impactos no desempenho do fármaco. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo a avaliação de características de três matérias-primas do ibuprofeno e do impacto destas nas propriedades de dissolução e fluxo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram usadas três matérias-primas do ibuprofeno, dos fabricantes Albemarle (Brasil), BASF (Brasil) e Shandong (China), identificadas como IBU1, IBU2 e IBU3, respectivamente. Os componentes, fosfato de potássio monobásico (Vetec), hidróxido de sódio (Vetec), brometo de potássio (Vetec) e água destilada também foram usados.

Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro com transformada de Fourier IR Prestige-21 (Shimadzu, Japão). Pastilhas de brometo de potássio foram preparadas contendo aproximadamente 1% de amostra. Os espectros foram registrados de 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

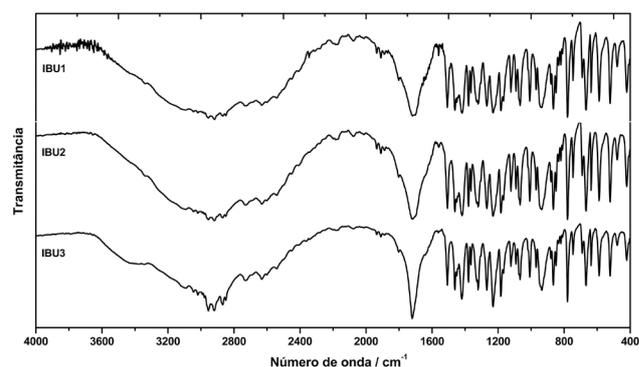


Figura 2: Espectros de FTIR na região de 4000-400 cm^{-1} das amostras IBU1, IBU2 e IBU3.

Difração de Raios X de Pó (PXRD)

Os padrões de difração de raios X foram coletados em difratômetro D8 (Bruker, Alemanha) utilizando radiação $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) e operando com 40 kV e 40 mA de tensão e corrente de tubo, respectivamente. A identificação das estruturas cristalinas foi realizada com auxílio da base

de dados do Cambridge Structural Database (CSD) (Allen, 2002). Os padrões de difração de raios X simulados foram obtidos utilizando o programa MERCURY (Macrae et al., 2008).

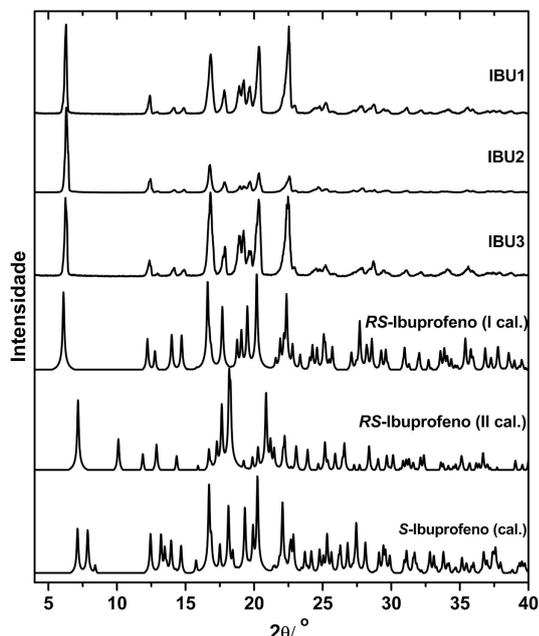


Figura 3: Padrões de PXRD das amostras IBU1, IBU2, IBU3 e calculados da forma I, da forma II do RS-ibuprofeno e do S-ibuprofeno.

Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Termogravimetria (TG)

As curvas de calorimetria diferencial exploratória foram obtidas utilizando-se o calorímetro 822e (Mettler Toledo, Suíça). Aproximadamente 3,5 mg de amostra foram pesados em cadinhos de alumínio. As curvas foram registradas nas razões de aquecimento de 20 e 5 °C/min, de 25 a 200 °C, em uma vazão de nitrogênio de 80 mL/min. Pastilhas das amostras compactadas a 2000 psi, utilizadas nos testes de molhabilidade e de dissolução intrínseca, também foram avaliadas por DSC para excluir possíveis transições de fase com a pressão (resultados não mostrados). As curvas de termogravimetria foram obtidas no analisador termogravimétrico TGA/SDTA 851e (Mettler Toledo, Suíça). Aproximadamente 10 mg da amostra foram submetidos ao aquecimento de 25 a 500 °C em uma razão de 10 °C/min e em uma vazão de nitrogênio de 50 mL/min.

Microscopia Óptica e Microscopia Eletrônica de Varredura

As fotomicrografias de microscopia óptica foram obtidas com um microscópio Olympus BX50 (Olympus, Japão).

As fotomicrografias de microscopia eletrônica de varredura foram obtidas em microscópio JEOL 5610LV (JEOL, Estados Unidos). Pequenas quantidades de amostra foram aderidas a um pedaço de fita adesiva dupla face de

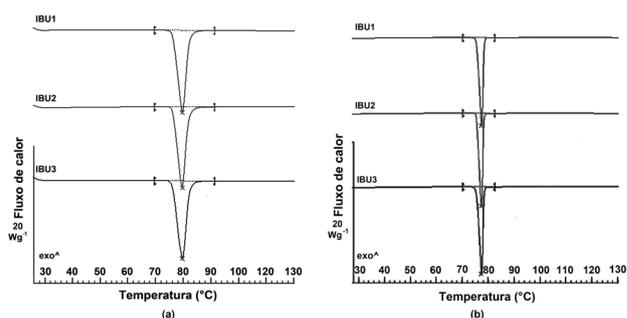


Figura 4: Curvas de DSC das amostras IBU1, IBU2 e IBU3 (a) a 20 °C/min e (b) a 5 °C/min.

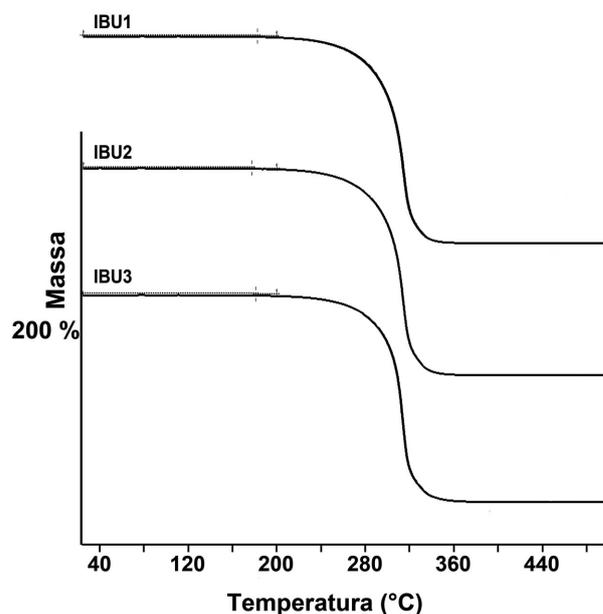


Figura 5: Curvas de TG a 10 °C/min das amostras IBU1, IBU2 e IBU3.

carbono apoiada sobre um suporte. As amostras foram metalizadas com uma fina camada de ouro, à temperatura ambiente e a vácuo para serem avaliadas.

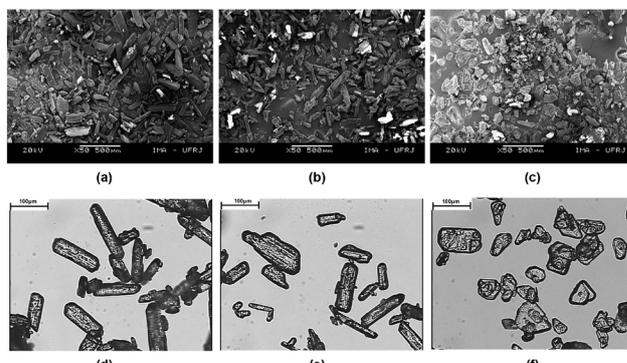


Figura 6: Fotomicrografias ópticas das amostras (a) IBU1, (b) IBU2 e (c) IBU3 e de MEV das amostras (d) IBU1, (e) IBU2 e (f) IBU3.

Molhabilidade

As medidas do ângulo de contato foram realizadas em um instrumento DSA 100 (Kruss, Alemanha). Pastilhas do pó contendo aproximadamente 300 mg foram compactadas na forma de discos a 2000 psi por 1 minuto com auxílio de uma prensa hidráulica. Uma gota de líquido (água e solução tampão fosfato pH 7,2) foi dispensada na superfície da amostra e as imagens capturadas imediatamente após. O ângulo de contato foi medido pelo equipamento por expressão matemática adequada para o formato da gota e, em seguida, calculou-se a inclinação da tangente à queda na linha da interface sólido-líquido-vapor. Todas as medições foram realizadas a 25°C. Os testes foram realizados em triplicata.

Tabela 1: Ângulo de Contato (°) das Amostras IBU1, IBU2 e IBU3 em Água e em Tampão Fosfato pH 7,2.

Amostra	Ângulo de Contato	
	Água	Tampão pH 7,2
IBU1	75,7 ±0,45	55,7±0,55
IBU2	76,4±0,78	55,8±0,61
IBU3	76,0±0,60	62,8±0,90

Solubilidade

A solubilidade em equilíbrio foi determinada em água (pH 6,5) e em tampão fosfato pH 7,2, preparado de acordo com a Farmacopeia Americana (USP, 2011). Um excesso de sólido foi adicionado a 5 mL do meio; a suspensão formada foi colocada em banho de ultrassom por 4 horas. As amostras foram, então, mantidas em agitação por 48 horas. As concentrações foram determinadas pela leitura de absorvância no espectrofotômetro Lambda 35 (Perkin Elmer, Estados Unidos) no comprimento de onda de 221 nm, utilizando-se uma curva analítica previamente construída. Os testes foram realizados em triplicata.

Dissolução por Dispersão e Dissolução Intrínseca

Os ensaios de dissolução foram realizados em um dissolutor Distek Evolution 6100 (Distek, Estados Unidos). As condições utilizadas para os ensaios de dissolução intrínseca e por dispersão foram: 900 mL do meio de tampão fosfato pH 7,2, a 37 °C e em velocidades de agitação de 50, 75 e 100 rpm. Foram retiradas alíquotas de 10 mL sem reposição do meio. A concentração de fármaco dissolvido foi obtida pela leitura das alíquotas em um espectrofotômetro no ultravioleta UV-1800 (Shimadzu, Japão) no comprimento de onda de 221 nm. Para os cálculos, utilizou-se a equação da reta gerada pela curva analítica previamente construída. Para dissolução por dispersão, 600 mg de cada amostra foram adicionados diretamente às cubas de dissolução; utilizou-se o aparato pá. Os ensaios de dissolução intrínseca foram realizados em sistema de disco estacionário. Aproximadamente 100 mg de amostra foram compactados a 2000psi por 1 minuto.

Os ensaios de dissolução por dispersão e intrínseca foram realizados em triplicata.

Determinação da Densidade Aparente e Compactada

Para determinação da densidade aparente 10 g de ibuprofeno de cada lote foram introduzidos em provetas graduadas de 100 mL. O volume ocupado pelo pó foi registrado e a densidade aparente, calculada. Para determinação da densidade compactada, a proveta com o pó anteriormente usada foi colocada no equipamento Erweka SVM22 (Erweka, Alemanha). A proveta, fixada, foi submetida a 500 batidas e o volume foi registrado; 750 batidas posteriores foram realizadas e o volume, novamente registrado. Quando a diferença entre os volumes antes e após as 750 batidas foi superior a 2 % o teste foi continuado com mais 1250 batidas (USP, 2011). Os ensaios foram realizados em triplicata. A razão de Hausner (RH) e o índice de compressibilidade/índice de Carr (IC) foram calculados com os valores de densidade aparente e compactada por meio das Equações 1 e 2, respectivamente, onde d_c é a densidade compactada e d_a é a densidade aparente.

$$RH = \frac{d_c}{d_a} \quad (\text{Equação 1})$$

$$IC = \frac{d_c - d_a}{d_c} \quad (\text{Equação 2})$$

Determinação do Fluxo por Orifício

As amostras foram avaliadas utilizando o equipamento Granulate flow tester modelo GTB (Erweka, Alemanha). Para realização do ensaio, 50 g do material foram transferidos para um funil de 25 mm acoplado ao equipamento, no modo com vibração (step1). O orifício de escoamento do funil foi aberto e o tempo gasto para o material escoar foi medido. O teste foi realizado em triplicata. Os parâmetros para as medidas foram determinados após testes com funis de 10, 11,3 e 25 mm sem modo de vibração e com modo de vibração.

Determinação do Ângulo de Repouso

Dois técnicas foram utilizadas para determinação do ângulo de repouso. Na primeira, utilizou-se o equipamento Granulate flow tester modelo GTB (Erweka, Alemanha), nas mesmas condições da determinação do fluxo por orifício. O ângulo de repouso foi fornecido pelo equipamento. Na segunda, o pó escoou por um funil de 8,3 cm de diâmetro superior e 0,7 cm de diâmetro inferior, sobre um cilindro de 37 mm de diâmetro, de uma altura de 42 mm até formar um cone. A altura do cone foi medida. A tangente do ângulo de repouso foi calculada pela razão entre a altura e o raio do cone. Ambos os ensaios foram realizados em triplicata.

RESULTADOS

Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de FTIR das amostras IBU1, IBU2 e IBU3 estão mostrados na Figura 2. Todos os espectros estão de acordo com o de referência do ibuprofeno da farmacopeia americana (USP, 2011). Além disso, os espectros de IBU1, IBU2 e IBU3 não apresentaram deslocamentos nas bandas de absorção.

Difração de Raios X de Pó

Os padrões PXRD das matérias-primas do ibuprofeno são mostrados na Figura 3 e comparados com os padrões simulados das formas cristalinas I (Stone et al., 2009) e II (Derollez et al., 2010) do RS-ibuprofeno e com o padrão do S-ibuprofeno (King et al., 2011). Os picos de difração bem definidos confirmam a natureza cristalina das amostras. Os padrões de difração das amostras IBU1, IBU2 e IBU3 são consistentes com o padrão de difração simulado da forma I.

Calorimetria Diferencial Exploratória e Termogravimetria

As curvas de DSC das amostras de ibuprofeno estão ilustradas na Figura 4. Os três lotes apresentaram o mesmo comportamento térmico, com um evento endotérmico iniciando em aproximadamente 76 °C. As curvas de TG (Figura 5) não mostraram perda de massa durante o evento endotérmico apresentado na curva de DSC. As curvas de DSC foram obtidas a 20 e a 5 °C/min para verificar a presença de diferentes formas cristalinas nas matérias-primas do ibuprofeno. Os resultados de DSC, em diferentes razões de aquecimento, não apresentaram diferenças na temperatura de início de fusão (onset). As curvas de TG dos três lotes de ibuprofeno mostraram perda de massa entre 210 e 360 °C.

Microscopia Óptica e Microscopia Eletrônica de Varredura

A Figura 6 apresenta as fotomicrografias das amostras IBU1, IBU2 e IBU3. As amostras de ibuprofeno apresentaram tamanhos de partícula semelhantes, com valores próximos a 100 µm. As amostras IBU1 e IBU2 apresentaram cristais mais finos e alongados. Uma morfologia diferente foi observada para os cristais da amostra IBU3, observando-se placas com bordas irregulares.

Molhabilidade

Os valores de ângulo de contato das amostras de ibuprofeno em água e no meio usado no teste de dissolução (tampão fosfato pH 7,2) estão mostrados na Tabela 1. Em água, todas as amostras apresentaram ângulos de contato estatisticamente semelhantes, avaliados por ANOVA e teste de Tukey, com intervalo de confiança de 95%. Em tampão fosfato pH 7,2 a amostra IBU3 apresentou maior ângulo de contato, com diferença estatística significativa em relação às outras duas amostras (pH<0,05).

Testes de Solubilidade

Os resultados do teste de solubilidade, apresentados na Tabela 2, foram avaliados por ANOVA de um fator, seguida do teste de Tukey com intervalo de confiança de 95%. As concentrações de saturação das três amostras não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, em água e em tampão fosfato pH 7,2.

Tabela 2: Concentração de Saturação das Amostras IBU1, IBU2 e IBU3 em Água (µg/mL) e em Tampão Fosfato pH 7,2 (mg/mL).

Amostra	Solubilidade	
	Água	Tampão pH 7,2
IBU1	60,8±1,87	4,37±0,06
IBU2	65,1±4,07	4,48±0,07
IBU3	62,7±3,26	4,40±0,06

Dissolução por Dispersão e Dissolução Intrínseca

A Figura 7 mostra os perfis de dissolução por dispersão das amostras de ibuprofeno em tampão fosfato pH 7,2. Os testes realizados com a taxa de agitação de 50 rpm apresentaram menor dissolução do IFA, principalmente no início dos ensaios. Ao final dos testes com 50, 75 e 100 rpm, a amostra IBU1, por exemplo, alcançou aproximadamente 91, 92 e 98 % da dose dissolvida, respectivamente. Os perfis de dissolução por dispersão das três amostras não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, nas três rotações utilizadas, quando comparados pelos fatores de semelhança e de diferença.

A Figura 8 mostra os perfis de dissolução intrínseca em tampão fosfato pH 7,2. A linearidade dos perfis foi verificada (coeficiente de determinação acima de 0,99), o que indicou a não ocorrência de transição de fases e a condição sink foi mantida durante todos os ensaios; condição confirmada pelos testes de solubilidade. A Tabela 3 apresenta os valores de TDI obtidos para os ensaios utilizando 50, 75 e 100 rpm. Os resultados foram avaliados utilizando ANOVA de um fator e teste de Tukey, com intervalo de confiança de 95%. Avaliando-se na mesma rotação, somente as amostras IBU1 e IBU3 apresentaram TDI's, determinadas com 50 rpm, estatisticamente diferentes.

Tabela 3: Taxa de Dissolução Intrínseca das Amostras (µg/min/cm²) IBU1, IBU2, IBU3.

Amostra	TDI		
	50 rpm	75 rpm	100 rpm
IBU1	434,0 ± 28,6	479,1 ± 29,6	532,0 ± 12,6
IBU2	415,5 ± 39,3	452,8 ± 38,2	533,2 ± 18,5
IBU3	383,9 ± 11,6	449,9 ± 15,4	522,7 ± 21,0

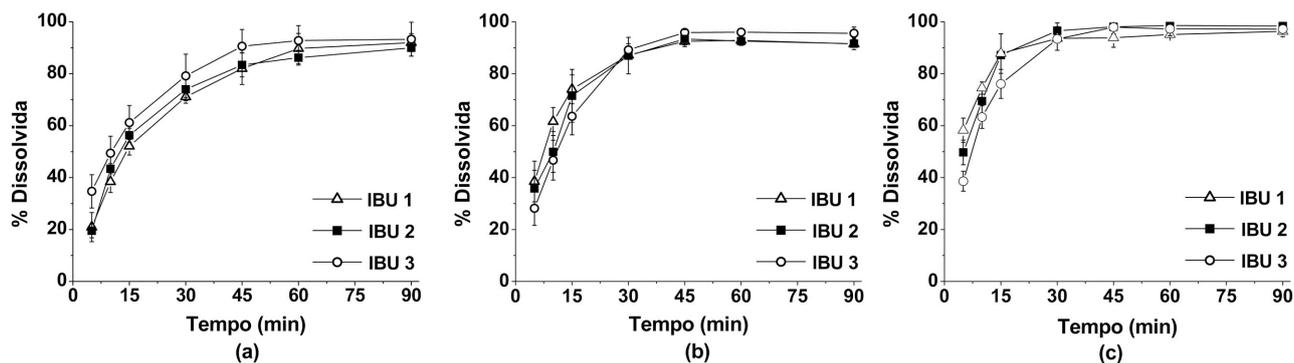


Figura 7: Dissolução por dispersão das amostras IBU1, IBU2 e IBU3 (a) 50 rpm, (b) 75 rpm e (c) 100 rpm.

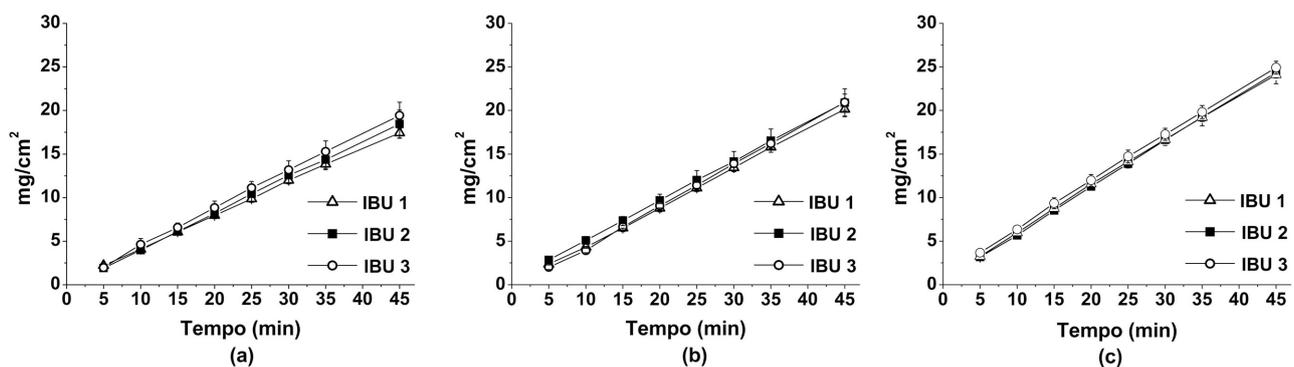


Figura 8: Dissolução intrínseca das amostras IBU1, IBU2 e IBU3 (a) 50 rpm e (b) 75 rpm.

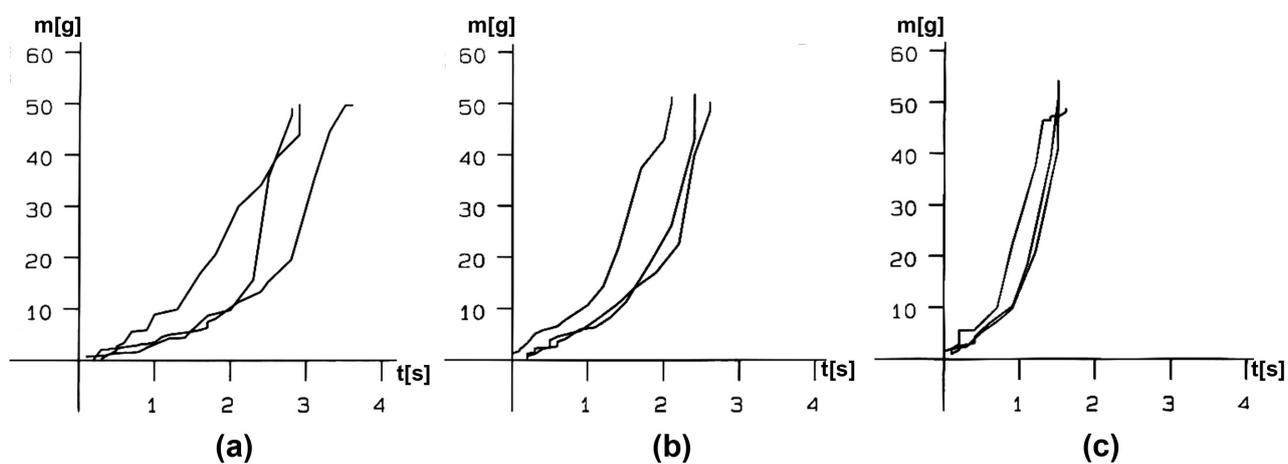


Figura 9: Fluxo por orifício: (a) IBU1, (b) IBU2, (c) IBU3.

Avaliação de Características de Fluidez

Determinação da Densidade Aparente e Compactada

A densidade aparente e a compactada, o índice de compressibilidade e a razão de Hausner estão apresentados na Tabela 4. Com estes resultados, os pós foram classificados em termos de propriedades de fluxo conforme a recomendação da Farmacopeia Americana (USP, 2011). As três amostras de ibuprofeno apresentaram valores de IC e RH estatisticamente semelhantes, inferiores a 15% e inferiores a 1,18, respectivamente.

Tabela 4: Valores de Densidade Aparente e Compactada (g/mL), do Índice de Compressibilidade (%) e da Razão de Hausner das Amostras IBU1, IBU2 e IBU3.

Amostra	Densidade aparente	Densidade compactada	IC	RH
IBU1	0,453 ±0,031	0,499 ±0,018	10,27 ±4,75	1,10 ±0,04
IBU2	0,438 ±0,019	0,487 ±0,018	10,03 ±4,76	1,11 ±0,06
IBU3	0,502 ±0,024	0,551 ±0,008	9,06 ±3,42	1,10 ±0,04

Determinação do Fluxo por Orifícios

A amostra IBU1 apresentou maior taxa de fluxo ($6,4 \pm 0,93$ s/100 g), seguida por IBU2 ($4,8 \pm 0,50$ s/100 g) e IBU3 ($3,1 \pm 0,17$ s/100 g). Os gráficos obtidos com o teste estão mostrados na Figura 9. Os gráficos das amostras IBU1 e IBU2 apresentaram um aspecto de “passos”, enquanto que o da amostra IBU3 foi mais constante.

Determinação do Ângulo de Repouso

As amostras IBU1, IBU2 e IBU3 apresentaram os valores de ângulo de repouso de $45,0 \pm 0,64$; $46,1 \pm 1,46$ e $41,1 \pm 2,32$ °, respectivamente, quando avaliados pelo equipamento Granulate flow tester. Ao ser realizado o segundo método, no qual o pó foi derramado por um funil em um cilindro de diâmetro conhecido, as amostras IBU1, IBU2 e IBU3 apresentaram os valores de ângulo de repouso de $50,3 \pm 2,82$; $52,7 \pm 0,65$ e $44,7 \pm 0,89$ °, respectivamente. Com os resultados de ângulo de repouso, os pós também foram classificados em termos de propriedades de fluxo conforme a farmacopeia americana (USP, 2011).

DISCUSSÃO

A espectroscopia no infravermelho baseia-se nas vibrações moleculares fundamentais de um composto (Bugay, 2001). É indicada como técnica de rotina para identificação química de IFAs (Farmacopeia Brasileira, 2010; USP, 2011) e também pode ser usada para verificar diferenças nas estruturas cristalinas de um composto. Assim, com os espectros de FTIR pôde-se confirmar a identidade química das matérias-primas IBU1, IBU2 e IBU3. Além disso, como não foram observados deslocamentos nas bandas de absorção, houve a indicação da presença da mesma forma cristalina do ibuprofeno nas três matérias-primas. Esta suposição foi confirmada por PXRD.

A identificação de estruturas cristalinas é comumente realizada por difração de raios X de pó, pois o padrão de difração obtido está diretamente relacionado com o arranjo cristalino (Rodríguez-Spong et al., 2004). Com a comparação dos padrões de PXRD pôde-se concluir, através da posição dos picos de difração, que as matérias-primas avaliadas apresentavam a mesma forma cristalina do ibuprofeno, forma I. A caracterização por análise térmica também confirmou a presença da mesma forma cristalina nas amostras, que fundem na mesma temperatura (76 °C). Um estudo já demonstrou que a forma II do ibuprofeno funde a uma temperatura mais baixa (17 °C) (Dudognon et al., 2008).

Com a termogravimetria foi possível confirmar a natureza anidra das amostras e que o evento endotérmico observado na curva de DSC era atribuído ao processo de fusão do material. A temperatura de fusão observada por DSC é típica da mistura racêmica do ibuprofeno (forma I) (Lerdkanchanaporn & Dollimore, 1997). A entalpia de fusão encontrada para as amostras IBU1 (129 J/g), IBU2 (123 J/g) e IBU3 (129 J/g) também está de acordo com a literatura (Xu et al., 2004). Utilizando diferentes taxas de aquecimento no DSC confirmou-se que os três lotes apresentavam somente a forma I. A perda de massa observada por TG, em aproximadamente 210°C, estava associada à decomposição térmica do ibuprofeno.

A microscopia fornece informações sobre o hábito cristalino e o tamanho de cristais; estes podem impactar na processabilidade e na biodisponibilidade. Como observado nas fotomicrografias, somente a amostra IBU3 apresentou diferenças na morfologia, o que poderia gerar um impacto na molhabilidade, na dissolução e no processamento.

A molhabilidade está relacionada com os grupos funcionais direcionados para a superfície da partícula e é caracterizada pelo ângulo de contato do líquido com o sólido. Aumentar a molhabilidade de IFAs leva à menor aglomeração do pó quando em contato com o líquido. Isto é importante e influencia principalmente nos testes de dissolução por dispersão e solubilidade. A taxa de dissolução do pó do IFA, por exemplo, é aumentada quando o pó apresenta maior molhabilidade (menor ângulo de contato), pois a área superficial molhada pelo líquido é maior (Lippold & Ohm, 1986). Para pós com ângulo de contato em um determinado líquido abaixo de um valor crítico, a velocidade de penetração de um líquido nos aglomerados do pó é suficiente para dispersá-los rapidamente. Consequentemente, a aglomeração não teria impacto nos testes de dissolução (Lippold & Ohm, 1986). No teste de solubilidade de um pó com ângulo de contato acima do valor crítico, o contato com o líquido pode ser reduzido pela formação de aglomerados; sendo assim, o IFA pode demorar a alcançar o equilíbrio de saturação.

Em água, as amostras apresentaram ângulo de contato acima de 70°, indicando um alto grau de hidrofobicidade do ibuprofeno. Em tampão fosfato pH 7,2, o maior ângulo de contato da amostra IBU3 pode estar relacionado com a morfologia das partículas, que podem

apresentar diferentes grupos funcionais em suas superfícies. É esperado que para amostras da mesma forma cristalina, como confirmado para as três amostras de ibuprofeno, o teste de solubilidade resulte em valores semelhantes à concentração de saturação, já que a solubilidade, parâmetro termodinâmico, está relacionada com a quantidade máxima de soluto que pode ser dissolvida em um solvente (Vila Jato, 2001). Inicialmente, o teste de solubilidade em água foi realizado sem auxílio do ultrassom, colocando um excesso do pó diretamente na água, em agitação. Porém, o resultado não foi repetitivo, possivelmente devido à baixa molhabilidade do ibuprofeno em água. Assim, o ultrassom foi utilizado para dispersar o pó na água. Todas as amostras apresentaram valores semelhantes de concentração de saturação em água e em solução tampão fosfato pH 7,2, sendo a solubilidade no tampão aproximadamente 70 vezes maior do que em água. A maior solubilidade em tampão fosfato pH 7,2 era esperada pois, além de pertencer à classe II, o ibuprofeno apresenta características ácidas (pKa 4,5) e solubilidade dependente do pH (Potthast et al., 2005). O teste de solubilidade no tampão confirmou que a condição sink foi mantida durante os testes de dissolução. Na dissolução por dispersão, o pó do IFA foi adicionado diretamente às cubas de dissolução. Todas as amostras apresentaram perfis de dissolução semelhantes, sendo o teste não discriminativo para as três matérias-primas avaliadas. Para eliminar a influência da distribuição das partículas no meio (tamanho e aglomeração), foram realizados ensaios de dissolução intrínseca para determinar a taxa de dissolução intrínseca (TDI), ou seja, quantidade dissolvida de um composto por unidade de área por tempo (mg/min/cm²). A amostra fica em contato com o meio de dissolução através da face de uma pastilha de área definida (Viegas et al., 2001; Yu et al., 2004). Esperava-se TDIs semelhantes entre as amostras, pois todas apresentavam a mesma forma cristalina. Porém, as TDI's das amostras IBU1 e IBU3, determinadas com 50 rpm, foram estatisticamente diferentes (Tabela 3). Este resultado pode estar relacionado com o teste de molhabilidade, que, também realizado com pastilhas, indicou maior ângulo de contato da amostra IBU3 com tampão fosfato pH 7,2. A menor molhabilidade da amostra IBU3 com o meio de dissolução pode ter contribuído para menor TDI dessa amostra.

A avaliação de características de fluidez de IFAs fornece informações sobre a resistência das partículas ao movimento. O fluxo livre dos insumos e da formulação evita a segregação de misturas e facilita o enchimento das matrizes na compressora (Aulton, 2007). O fluxo de pós é afetado por alterações do tamanho e da morfologia da partícula, densidade, carga eletrostática e umidade (Lachman et al., 2001). Quando avaliadas as propriedades de fluxo de um pó é vantajoso utilizar diferentes métodos e padronizar a metodologia utilizada. Comumente são definidos quatro métodos para testes de fluxo: (1) índice de compressibilidade (índice de Carr) e razão de Hausner, (2) ângulo de repouso, (3) taxa de fluxo através de um orifício e (4) cisalhamento (USP, 2011). Para a determinação do

índice de compressibilidade e da razão de Hausner torna-se necessário o conhecimento das densidades aparente e compactada.

Os valores de densidade aparente e compactada dependem do tamanho, da morfologia e da natureza coesiva das partículas (Allen Jr. et al., 2005). Em um pó de fluxo livre, as interações entre as partículas são menores e os valores de densidade aparente e compactada são próximos. Os pós de fluxo pobre apresentam interações mais fortes entre as partículas e a densidade aparente e a compactada apresentam valores distintos (Qiu et al., 2009). Com a determinação das densidades aparente e compactada, é possível o cálculo do índice de compressibilidade e da razão de Hausner. O índice de compressibilidade exprime a capacidade de compactação e compressão de um pó e a razão de Hausner relaciona-se com as forças de adesão e coesão entre as partículas.

Com os resultados de densidade IC e RH, verificou-se que os três lotes de ibuprofeno apresentavam boas características de fluidez (Tabelas 4 e 5). Estudos descritos na literatura demonstraram características pobres de fluidez para matérias-primas do ibuprofeno. Um determinou um índice de compressibilidade de 25,3%, outro de 43,0% (Seton et al., 2010; Salústio et al., 2011). De acordo com a razão de Hausner, um estudo avaliou a fluidez do ibuprofeno como ruim, devido ao valor de 1,47 (Liu et al., 2008). Os resultados descritos na literatura não estão de acordo com os resultados de índice de compressibilidade e da razão de Hausner encontrados neste trabalho. Estas diferenças podem estar relacionadas com as características da matéria-prima, como tamanho de partícula, hábito cristalino e com a metodologia utilizada.

Os resultados encontrados não foram discriminativos, fornecendo valores de boa fluidez para todas as amostras. Tornou-se importante, portanto, a determinação da fluidez utilizando outros métodos, como ângulo de repouso e fluxo por orifício.

A taxa de fluxo por orifício constitui o tempo em que uma determinada massa flui por um cilindro ou funil. A determinação do fluxo por orifício é útil somente para materiais de fluxo bom e não coesivos (USP, 2011). Diferentemente dos outros testes, para este, nenhuma escala para avaliação da fluidez é fornecida, pois a taxa de fluxo é altamente dependente do método. Assim, torna-se mais uma vez importante a padronização da metodologia. Poucos dados na literatura descrevem o fluxo de pós farmacêuticos por orifício. Um estudo demonstrou a taxa de fluxo de aproximadamente 40 s/100 g para matérias-primas do carvedilol. Este valor foi atribuído a pobres características de fluidez do fármaco, indicando a necessidade da inclusão de excipientes com boas características de fluidez e/ou de granulação no processo produtivo (Alves, 2012).

Os baixos valores obtidos indicaram boas características de fluidez das matérias-primas do ibuprofeno. Os gráficos mostraram um aspecto de passos para IBU1 e IBU2, indicando um fluxo instável. A amostra IBU3 apresentou um fluxo mais uniforme e reprodutível

(Figura 9). Estes resultados estão de acordo com os valores do índice de compressibilidade e da razão de Hausner mostrados anteriormente. A amostra IBU3 apresentou menor taxa de fluxo, o que indicou melhores características de fluidez. Este resultado está de acordo com a morfologia das partículas, já que as amostras IBU1 e IBU2 apresentaram partículas longas e mais finas, o que pode dificultar o fluxo destas matérias-primas.

O ângulo de repouso é uma característica relacionada com o atrito interparticular. Este configura-se como o ângulo constante, tridimensional em relação a uma base horizontal, caracterizado por uma pilha de material em forma de cone. As diferenças observadas entre os dois métodos, nos valores de ângulo de repouso, estão relacionadas à técnica utilizada. Isto reafirma a importância do uso de mais de uma técnica para avaliação da fluidez. Pelo que foi possível observar na literatura, este é o primeiro relato de comparação entre estas duas abordagens para avaliação de fluidez.

As amostras IBU1 e IBU2 apresentaram pobres características de fluidez, com valores de ângulos de repouso estatisticamente semelhantes quando avaliadas pelos dois métodos. A amostra IBU3 apresentou menor ângulo de repouso, com melhores características de fluidez. Estes resultados estão de acordo com a avaliação de taxa de fluxo, que mostrou melhores características de fluidez para a amostra IBU3. Porém, estão em desacordo com o índice de compressibilidade e razão de Hausner, que indicaram boas características de fluidez de todas as amostras.

CONCLUSÕES

Três matérias-primas do ibuprofeno foram avaliadas por diferentes técnicas de caracterização. A difração de raios X de pó e a análise térmica confirmaram que todas apresentavam a mesma forma cristalina do ibuprofeno; logo, o polimorfismo foi descartado como uma das causas de influência na dissolução e no fluxo do fármaco. Outras características das matérias-primas impactaram nas propriedades de fluxo e dissolução. A amostra IBU3, por apresentar hábito cristalino e molhabilidade diferentes das outras amostras, exibiu melhores características de fluidez e menor taxa de dissolução intrínseca, avaliada com 50 rpm. Este estudo mostrou a importância da avaliação de características da matéria-prima para correlacioná-las com propriedades de desempenho, o que pode nortear o desenvolvimento e melhoramento farmacotécnico.

AGRADECIMENTOS

Aos laboratórios LDRX (UFF), LADEQ (EQ-UFRJ), LAPIN (IMA-UFRJ) e LEES (Farmanguinhos-FIOCRUZ) pelo uso dos equipamentos e materiais.

ABSTRACT

Characterization of ibuprofen raw material and correlation with dissolution and flow properties

Ibuprofen is a moderately active non-steroidal anti-inflammatory drug, derived from β -phenylpropionic acid. Its analgesic action, which is related to its anti-inflammatory properties, is due to a decrease in the production of enzymes cyclo-oxygenase-1 (COX-1) and cyclo-oxygenase-2 (COX-2). Ibuprofen exhibits distinct morphologies when crystallized under different conditions. In this study, the characteristics of the ibuprofen raw material and their impact on drug dissolution and processing properties were analyzed. Samples of raw ibuprofen from 3 different manufacturers were characterized by a variety of techniques. The analysis confirmed that all 3 samples exhibited the same crystalline form; thus, polymorphism could be discarded as one of the causes of any variation in performance of the drug. The results showed that the physical characteristics of each sample influenced its flow and dissolution properties. In fact, there was a detectable variation in the physical characteristics of the drug among the 3 different manufacturers. This demonstrates the importance of testing the characteristics of the drug raw material in order to correlate them with its performance in processing and eventual use, enabling pharmacotechnical improvement and development.

Key words: Ibuprofen. Wettability. Flow.

REFERÊNCIAS

- Allen FH. The Cambridge Structural Database: a quarter of million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr B*. 2002;58(1):380-8.
- Allen Jr. LV, Popowich NG, Ansel HC. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Alves JMV. Estudo sobre o impacto das características físicas da matéria-prima cetoconazol no processo produtivo por compressão direta e no perfil de dissolução de comprimidos contendo 200 mg de cetoconazol. [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Estadual de Montes Claros; 2012.
- Aulton ME. *The design and manufacture of medicines*. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier; 2007.
- Brittain HG, editor. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker; 1999.
- Brocks DR, Jamali F. The pharmacokinetics of ibuprofen in humans and animal. In: Rainsford KD, editor. *Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review*. London: Taylor & Francis; 1999. p. 79-131.

- Bugay DE. Characterization of the solid-state: spectroscopy techniques. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;48(1):43-65.
- Cano H, Gabas N, Canselier JP. Experimental study on the ibuprofen crystal growth morphology in solution. *J Cryst Growth.* 2001;224(3-4):335-41.
- Carr JRL. Classifying flow properties of solids. *Chem Eng.* 1965;72(3):69-72.
- Carvalho PO, Cass QB, Calafatti SA, Contesini FJ, Bizaco R. Review – Alternatives for the separation of drug enantiomers: ibuprofen as a model compound. *Braz J Chem Eng.* 2006;23(3):291-300.
- Derollez P, Dudognon E, Affouard F, Danède F, Correia NT, Descamps M. Ab initio structure determination of phase II of racemic ibuprofen by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallogr B.* 2010;66:76-80.
- Dudognon E, Danède F, Descamps M, Correia NT. Evidence for a new crystalline phase of racemic ibuprofen. *Pharm Res* 2008 ;25(12):2853-2858.
- Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Brasília (DF): Ed. Fiocruz; 2010. v.1.
- Garekani HA, Sadeghi F, Badiee A, Mostafa SA, Rajabi-Siahboomi AR. Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicochemical characteristics. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001;27(8):803-9.
- Gordon RE, Amin SI. inventors. US patent 4476248. 1984 Oct 9.
- Hancock BC, Zografi G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J Pharm Sci.* 1997;86(1):1-12.
- Hilfiker R. Polymorphism in the pharmaceutical industry. Weinheim: Wiley-Vch; 2006.
- Huang LF, Tong WQ. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(3):321-34.
- King MD, Buchanan WD, Koter TM. Understanding the terahertz spectra of crystalline pharmaceuticals: terahertz spectroscopy and solid-state density functional theory study of (s)-(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *J Pharm Sci.* 2011;100(3):1116-29.
- Lachman L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
- Lerdkanchanaporn S, Dollimore DA. Thermal analysis study of ibuprofen. *J Therm Anal Cal.* 1997; 49(2):879-886.
- Lippold BC, Ohm A. Correlation between wettability and dissolution rate of pharmaceutical powders. *Int J Pharm.* 1986;28(1):67-74.
- Liu LX, Marziano I, Betham AC, Litster JD, White ET, Howes T. Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *Int J Pharm.* 2008;362(1-2):109-17.
- Macrae CF, Bruno IJ, Chisholm JA, Edgington PR, McCabe P, Pidcock E, Rodrigues-Monge L, Taylor R, Van de Streek J, Wood PA. New features for the visualization and investigation of crystal structures. *J Appl Crystallogr.* 2008;41:466-70.
- Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, Vogelpoel H, Barends DM. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage form: ibuprofen. *J Pharm Sci.* 2005;94(10):2121-31.
- Prado LD. Preparação e Caracterização de Polimorfos do Mebendazol e Carvedilol [Dissertação]. Niterói: Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense; 2012.
- Qiu, Y, Liu L, Chen Y, Zhang GGZ. Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory & practice, Burlington: Elsevier; 2009.
- Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 2009;17(6):275-342.
- Rasenack N, Müller BW. Ibuprofen crystals with optimized properties. *Int J Pharm.* 2002;245(1-2):9-24.
- Rodríguez-Spong B, Price CP, Jayasankar A, Matzger AJ, Rodríguez-Hornedo N. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56:241-74.
- Salústio PJ, Cabral-Marques HM, Costa PC, Pinto JF. Comparison of ibuprofen release from minitables and capsules containing ibuprofen: β -cyclodextrin complex. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(1):58-66.
- Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery – a review. *Pharm Sci Technol Today.* 2000;3(4):138-45.
- Seton L, Roberts M, Ur-Rehman F. Compaction of recrystallized ibuprofen. *Chem Eng J.* 2010;164(2-3):449-52.
- Stone KH, Lapidus SH, Stephens PW. Implementation and use of robust refinement in powder diffraction in the presence of impurities. *J Appl Cryst.* 2009;42:385-91.
- Tiwary AK. Modification of crystal habit and its role in dosage form performance. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001;27(7):699-709.
- USP - The United States Pharmacopoeia. 34th. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2011.
- Viegas TX, Curatella RU, Van Winkle LL, Brinker G. Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus. *Pharm Technol.* 2001;38:44-53.

Vila Jato, JL. Tecnología farmacéutica: aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Síntesis; 2001.

Xu F, Sun LS, Tan ZC, Liang JG, Li RL. Thermodynamic study of ibuprofen by adiabatic calorimetry and thermal analysis. *Thermochim Acta*. 2004;412(1-2):33-7.

Yu LX, Carlin AS, Amidon GL, Hussain AS. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. *Int J Pharm*. 2004;270(1-2):221-7.

Recebido em 26 de abril de 2013

Aceito em 16 de setembro de 2013

