UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO: FORMULAÇÃO
E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO**

HUMBERTO GOMES FERRAZ

**Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE**

Orientador:

Prof. Dr. REYNALDO NACCO

São Paulo

1993

HUMBERTO GOMES FERRAZ

COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO: FORMULAÇÃO
E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE

COMISSÃO JULGADORA

Prof. Dr. Reynaldo Nacci
PRESIDENTE E ORIENTADOR

Prof. Dra. Silvana Storck Fietis
1º EXAMINADOR

Prof. Dr. Paulo Domingos Moretto
2º EXAMINADOR

SAO PAULO, 03 DE junho. DE 1993.

**AOS MEUS PAIS,
PELO AMOR, PELA COMPREENSÃO,
PELAS OPORTUNIDADES, PELA VIDA...**

**A HELENA,
POR TUDO...**

A conclusão de um curso de pós-graduação é uma tarefa árdua, e, neste sentido, o auxílio prestado pelos amigos é imprescindível. De um modo ou de outro, muitas pessoas contribuíram neste trabalho. Gostaria de fazer citação especial:

Ao Prof. Dr. Reinaldo Nacco, pela orientação e amizade.

As professoras do setor de farmacotécnica Silvia Storpirtis, Vladi O. Consiglieri e Maria Valéria R. Velasco, cujo apoio foi fundamental para a viabilização deste trabalho.

A professora Ida Caramico Soares e à farmacêutica Maria Aparecida Nicolette do PROFAR, não apenas pela permissão do uso de alguns equipamentos aqui utilizados, mas também pela atenção e simpatia demonstradas.

Ao Prof. Dr. Lauro D. Moretto, pelas valiosas sugestões apresentadas.

As amigas Hyun, Yoshie, Ana Luiza e Nádia, aos amigos João Paulo e José de Jesus pela amizade e simpatia com que sempre me distinguiram.

Aos companheiros de CRUSP Geraldo e Graça pelo convívio durante quase todo o curso de pós-graduação.

As secretárias da seção de pós-graduação Benedita e Luiza e à secretária do curso de pós-graduação em Fármaco e Medicamentos, Beth, pela simpatia e atenção, a mim sempre dispensadas.

As funcionárias do setor de farmacotécnica, Fátima e d. Regina, pela amizade e constante apoio.

Aos funcionários da biblioteca do conjunto das químicas, em especial às bibliotecárias Marina, pela elaboração da ficha catalográfica, e Moema, pelo trabalho de revisão das referências bibliográficas e pela grande simpatia e atenção sempre demonstradas.

A d. Tokue, sr. Sebastião, ao Carlos e Eliza, ao Eduardo e Cristina, pelo carinho e atenção com que me receberam.

A todos os meus parentes, que sempre acreditaram em mim, especialmente à José Otávio e Rosana, pelo apoio imprescindível na minha adaptação à São Paulo.

A Universidade de São Paulo, pelas oportunidades.

à todos, o meu mais sincero

MUITO OBRIGADO!

- INDICE -

CAPITULO I:

INTRODUÇÃO	01

CAPITULO II:

REVISAO DA LITERATURA	05
2.1. Generalidades	06
2.2. Aspectos farmacológicos e mecanismo de ação	07
2.3. Usos clinicos	11
2.4. Reações adversas	13
2.5. Farmacocinética	15
2.6. Posologia	16
2.7. Ibuprofeno e prescrição médica	16
2.8. Formas farmacêuticas do ibuprofeno	17
2.9. Dissolução de comprimidos de ibuprofeno	18
2.10. Fatores determinantes da dissolução de formas farmacêuticas sólidas	22
2.10.1. Propriedades fisico-químicas do fármaco	24
2.10.1.1. Polimorfismo	24
2.10.1.2. Solvatação	25
2.10.1.3. Base livre, ácido livre ou forma salina	26
2.10.1.4. Formação de complexos	26
2.10.2. Fatores tecnológicos	27
2.10.2.1. Influência dos componentes da formulação	27
2.10.2.1.1. Influência dos diluentes	27
2.10.2.1.2. Influência dos desagregantes	28

2.10.2.1.3. Influência dos aglutinantes	29
2.10.2.1.4. Influência dos lubrificantes	30
2.10.2.1.5. Influência de tensioativos	31
2.10.2.2. Influência do método de granulação empregado na produção	31
2.10.2.3. Influência da granulometria	32
2.10.2.4. Influência da força de compressão	33
2.10.3. Idade da forma farmacêutica	33

CAPITULO III:

OBJETIVOS	35

CAPITULO IV:

MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1. Preparo dos comprimidos	39
4.1.1. Planejamento estatístico das formulações	39
4.1.2. Produção dos lotes	44
4.1.2.1. Matérias-primas	45
4.1.2.2. Tamisação	46
4.1.2.3. Homogeneização	46
4.1.2.4. Umectação	46
4.1.2.5. Granulação	46
4.1.2.6. Secagem	47
4.1.2.7. Calibração do granulado	47
4.1.2.8. Compressão	47
4.2. Análises físico-químicas	48
4.2.1. Aspecto	48

4.2.2. Peso médio	48
4.2.3. Dureza, diâmetro e espessura	48
4.2.4. Friabilidade	49
4.2.5. Tempo de desagregação	49
4.2.6. Dissolução	49
4.2.7. Teor de ibuprofeno	52
4.3. Análise e interpretação dos resultados obtidos	53
4.3.1. Análise exploratória	53
4.3.2. Estudo dos efeitos	55
4.4. Estabilidade física das formulações	56

CAPITULO V:

RESULTADOS	58
PARTE I: ANALISES FISICO-QUIMICAS E INTERPRETAÇÃO	59
5.1.1. Aspecto	60
5.1.2. Peso médio.....	60
5.1.3. Dureza, friabilidade, diâmetro e espessura dos comprimidos	61
5.1.4. Ensaio de desagregação, dissolução e teor dos comprimidos	61
5.1.5. Relação entre as variáveis respostas	65
5.1.6. Análise exploratória	69
5.1.7. Estudo dos efeitos	71
PARTE II: ESTABILIDADE FISICA DAS FORMULAÇÕES	72
5.2.1. Aspecto	73
5.2.1.1. Comprimidos submetidos à temperatura ambiente	73
5.2.1.2. Comprimidos submetidos à temperatura de 37 °C (estufa).....	73
5.2.1.3. Comprimidos submetidos à temperatura de 50 °C (estufa).....	73

5.2.2. Peso médio, espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e desagregação dos comprimidos	74

CAPITULO VI:

DISCUSSÃO	86

CAPITULO VII:

CONCLUSÕES	96

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	99

RESUMO	112

ABSTRACT	114

CAPITULO I : INTRODUÇÃO

Neste capítulo, que serve de preâmbulo ao presente trabalho, são apresentadas a linha de pensamento e a justificativa deste, através de uma abordagem suscinta do tema biodisponibilidade de formas farmacêuticas sólidas.

Dentre as diversas vias de administração de medicamentos, a via oral é, sem dúvida, a mais importante e a mais utilizada. Se considerarmos as diversas formas farmacêuticas hoje existentes e disponíveis à terapêutica para serem administradas por esta via, as formas farmacêuticas sólidas, em especial os comprimidos, ocupam posição de destaque.

De fato, a produção das formas farmacêuticas sólidas é destaque na maioria das indústrias farmacêuticas, e, quando do descobrimento de um novo fármaco, este é, sempre que possível lançado no mercado sob esta apresentação (BANKER & ANDERSON, 1986).

As principais vantagens habitualmente atribuídas aos comprimidos em relação à outras formas farmacêuticas, são (BANKER & ANDERSON, 1986; WAGNER, 1969):

- Os comprimidos são uma forma unitária de dosagem que oferece a maior capacidade, dentre todas as outras formas farmacêuticas, de precisão de dose e menor variabilidade no conteúdo;
- Apresentam o mais baixo custo dentre as formas farmacêuticas;
- Apresentam forma compacta, favorecendo embalagem e transporte;
- Apresentam boa estabilidade química, mecânica e microbiológica.

Por outro lado, se considerarmos o ponto de vista biofarmacêutico, os comprimidos são medicamentos que podem apresentar sérios problemas. A figura 1 apresenta o esquema de liberação, seguido de absorção, do princípio ativo contido num comprimido (CARCAMO, 1981; CESCHEL *et alii*, 1973; FLORENCE & HALBERT, 1990; GIBALDI, 1991).

Figura 1 : Esquema representativo da liberação do princípio ativo contido num comprimido.

Nota-se, então, que os passos a serem seguidos até a liberação do princípio ativo contido na forma farmacêutica podem retardar sobremaneira a liberação deste e, conseqüentemente, a absorção. Esta, aliás, deve ser a principal preocupação do formulador, quando da elaboração desta forma farmacêutica.

Embora novos sistemas carreadores de fármacos (BARRY, 1987; FREISE & MAGERSTEDT, 1986; LUZZI & PALMIERI, 1984) estejam sendo desenvolvidos, e com o avanço das pesquisas poderá haver modificações no quadro atual, o destaque das formas farmacêuticas sólidas é ainda muito grande. Considerando-se todos estes aspectos, pode-se afirmar que as formas farmacêuticas sólidas são um campo imenso para pesquisas em biofarmácia e farmacotécnica.

Considerando-se ainda, que o ibuprofeno, um anti-inflamatório não-esteroidal introduzido na Inglaterra em 1969 (SITTIG, 1988), é hoje um fármaco bastante utilizado na terapêutica em casos de artrite reumatóide, dores e dismenorréia primária (FLOWER *et alii*, 1987) e que este não é comercializado no Brasil na concentração de 200 mg (DEF, 1990), este estudo tentará, observando-se o que foi acima analisado, apresentar uma formulação de comprimidos de ibuprofeno nesta concentração.

CAPITULO II : REVISAO DA LITERATURA

Na presente revisão, foram abordados aspectos farmacológicos relativos ao ibuprofeno. Além disto, o tema dissolução também foi tratado, especificamente para o fármaco e em relação às formas farmacêuticas sólidas de uma maneira geral.

2.1. GENERALIDADES:

O ibuprofeno, quimicamente denominado ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiônico, ácido α -metil-4-(2-metilpropil) benzenoacético ou ácido p-isobutilhidratrópico (MERCK INDEX, 1989), é um sólido cristalino, incolor, relativamente insolúvel em água e solúvel nos solventes orgânicos, e em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos e carbonatos (MARTINDALE, 1989). O fármaco encontra-se descrito em várias farmacopéias: britânica (BRITISH PHARMACOPOEIA, 1988), internacional (INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA, 1981), americana (USP XXII, 1990), japonesa (PHARMACOPOEIA OF JAPAN, 1986). A fórmula estrutural do ibuprofeno é a seguinte:

Trata-se de um anti-inflamatório não esteroide (AINE), com propriedades analgésicas e antitérmicas, sendo empregado na terapêutica nas concentrações de 200, 300, 400 e 600 mg. É indicado em casos de dores discretas e moderadas, artrite reumatóide, osteoartrite e na dismenorréia primária (DRUGDEX, 1992; DRUG EVALUATIONS, 1991; MARTINDALE, 1989).

A primeira publicação sobre o fármaco data de 1967 (ADAMS *et alii*, 1967). Até aquele ano, os pesquisadores da empresa inglesa Boots Pure Drug Co. LTD, estavam estudando vários derivados do ácido propiônico, em especial o ibufenac - ácido acético(4-isobutilfenil) - (ADAMS *et alii*, 1963). Nesta primeira publicação, os autores relatavam que o ibuprofeno era, até então, o derivado que apresentava maior atividade farmacológica, sendo de 4 a 8 vezes mais ativo que o ibufenac. A partir deste ponto, inúmeros trabalhos sobre o composto foram publicados e, em 1969 o fármaco era lançado no mercado farmacêutico inglês, e, em 1974 nos EUA (SITTIG, 1988).

2.2. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E MECANISMO DE AÇÃO:

As drogas antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas constituem um grupo heterogêneo de compostos, em geral não relacionados quimicamente (embora a maioria seja ácidos orgânicos) que, apesar disso, têm em comum certas propriedades terapêuticas e efeitos colaterais. A aspirina é o protótipo deste grupo, sendo por esta razão, denominados *drogas tipo aspirina*. Também são conhecidos como *antiinflamatórios não-esteroidais (AINE)* (FLOWER, 1974; FLOWER *et alii*, 1987).

Com relação ao mecanismo de ação desta drogas, houve um progresso acentuado na sua elucidação, sendo agora possível entender porque drogas tão heterogêneas possuem as mesmas atividades terapêuticas básicas e, freqüentemente, os mesmos

efeitos colaterais. A atividade terapêutica parece depender bastante da inibição de uma via bioquímica definida, responsável pela biossíntese das prostaglandinas e de outras substâncias relacionadas (autacóides), produzidas pelas células (FLOWER, 1974; FLOWER *et alii*, 1987; GRYGLEWSKI, 1979; VANE, 1971).

Embora saiba-se que essa classe de drogas inibe diversas reações *in vitro*, não se pode estabelecer uma relação convincente com seus conhecidos efeitos antiinflamatórios, antipiréticos e analgésicos. Sabe-se que baixas concentrações destas drogas inibem a produção enzimática de prostaglandinas, e que estas participam da patogênese da inflamação e da febre, reforçando a hipótese de que a inibição da biosíntese desses autacóides podia explicar um número considerável de ações clínicas destas drogas (VANE, 1971; VANE & BOTTING, 1987).

Alguns fatos reforçam esta hipótese, tais como (FLOWER, *et alii* 1987):

(1) todos os tipos de células de mamíferos (exceto os eritrócitos), possuem enzimas microssômicas para a síntese das prostaglandinas;

(2) as prostaglandinas são sempre liberadas quando ocorrem danos às células e foram detectadas em altas concentrações em exsudatos inflamatórios. Todas as evidências disponíveis indicam que as células não armazenam prostaglandinas e sua liberação depende, portanto, de nova síntese;

(3) todas os AINEs inibem a biossíntese e a liberação de prostaglandinas em todas as células testadas;

(4) com exceção dos glicocorticóides antiinflamatórios, outras classes de drogas, em geral, não afetam a biossíntese das prostaglandinas.

A inibição da biossíntese das prostaglandinas pelos AINEs foi demonstrada em vários sistemas *in vivo* e *in vitro* (FLOWER, 1974), sendo este efeito irrestrito a qualquer espécie ou tecido, dependendo apenas da droga alcançar uma enzima específica: a cicloxigenase. Os AINEs, então, inibem a conversão do ácido araquidônico no intermediário endoperóxido instável, PGG₂, o qual é catalisado pela cicloxigenase (figura 2). Portanto, a distribuição e as propriedades farmacocinéticas das drogas têm relação importante com a sua atividade.

Doses terapêuticas dos AINEs reduzem a biossíntese de prostaglandinas no homem, reduzindo a sua produção pelas plaquetas humanas e a sua concentração no sêmen humano e de seus metabólitos na urina, além de reduzir, também, a sua concentração

no líquido sinovial em joelhos com artrite. Existe uma correlação razoavelmente boa entre a atividade antienzimática dessas drogas e sua atividade antiinflamatória (SHEN, 1979).

Figura 2 : Biossíntese dos produtos do ácido araquidônico, precursor das prostaglandinas (MONCADA *et alii*, 1987).

Portanto, a atividade analgésica é do tipo não-narcótica, sendo de 4 a 30 vezes superior à do ácido acetilsalicílico. A ação inibitória é do tipo periférica e reversível (ADAMS, 1973; ADAMS *et alii*, 1967).

2.3. USOS CLINICOS:

O ibuprofeno é utilizado no alívio de dores leves e moderadas, em condições tais como dismenorréia, dor pós-operatória, desordens reumáticas tais como osteoartrite, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e outras desordens músculo-esqueléticas. (FLOWER *et alii*, 1987; MARTINDALE, 1990; REFI, 1992).

Um dos maiores empregos do ibuprofeno na terapêutica é, sem dúvida, no tratamento sintomático da artrite reumatóide (WARD, 1984), doença sistêmica, caracterizada por uma inflamação crônica nas articulações.

JASANI *et alii* (1968), foram os pioneiros nas pesquisas que visavam o emprego do ibuprofeno na artrite reumatóide. Os pesquisadores administraram doses de 750 mg do fármaco, 5 g de ácido acetilsalicílico e 15 mg de prednisona, além de placebo, em 9 voluntários portadores da doença, em intervalos de uma semana, durante um mês, e concluíam que o fármaco apresentava efeito analgésico e antiinflamatório nos pacientes estudados.

ALTMAN (1984), revisou o uso do ibuprofeno na osteoartrite, uma doença degenerativa onde também está presente um processo inflamatório. A doença pode ser assintomática ou apresentar uma variedade não específica e intermitente de sintomas, sendo a dor a principal razão pela qual se administram medicamentos. No seu trabalho de revisão, o autor analisou 28 estudos clínicos envolvendo o uso do ibuprofeno em casos de osteoartrite. Em alguns casos obteve resultados conflitantes, mas de uma maneira geral, os estudos indicavam que o fármaco era geralmente mais efetivo que outros agentes e que a tolerabilidade era muito melhor e os efeitos colaterais, poucos.

Em relação à dismenorréia, DAWOOD (1984) fez uma revisão sobre o tema. O distúrbio atinge um grande número de mulheres em todo o mundo, e é induzido pelo aumento da produção e liberação de prostaglandinas endometriais. O tratamento pode ser realizado com contraceptivos orais, que reduzem o volume total do fluido menstrual ou por um inibidor da síntese de prostaglandinas. Ainda neste artigo, o autor, analisando diversos trabalhos publicados até então, conclui que o ibuprofeno é efetivo na dismenorréia, e que este produz poucos ou não produz efeitos colaterais. Outros trabalhos demonstraram a superioridade do ibuprofeno sobre a aspirina (CORSON & BOLOGNESE, 1978) e propoxifeno (MORRISON *et alii*, 1980) na dismenorréia.

Também na supressão da dor pós-operatória, o ibuprofeno é bastante empregado (COOPER, 1984 ; SLAVIC-SVIRCEV, 1984).

DIONNE *et alii* (1983), estudou o emprego do ibuprofeno, administrado antes e após cirurgia para extração do terceiro molar, comparando-o com acetaminofem, acetaminofem + codeína e placebo. Os resultados indicaram que este esquema de pré-tratamento/tratamento era bastante eficiente em comparação com outras drogas estudadas, sem aumento dos efeitos colaterais.

FORBES *et alii* (1991), demonstraram que o efeito analgésico do ibuprofeno na dor pós-operatória em cirurgias orais pode ser incrementado, quando se combinam 200 mg do fármaco com 100 mg de cafeína. Além disto, a combinação mostrou-se significativamente superior em termos de início e duração do efeito.

2.4. REAÇÕES ADVERSAS:

A ocorrência de efeitos colaterais durante o emprego do fármaco é limitada (BROOKS *et alii*, 1973; BUSSON, 1986; DRUG EVALUATIONS, 1991; REFI, 1992; ROYER *et alii*, 1984;).

Os efeitos adversos mais comuns ocorrem à nível gastrintestinal, tais como indigestão, náusea, dor epigástrica, diarreia, úlcera gastroduodenal, azia e desconforto abdominal (BROOKS *et alii*, 1973; FLOWER *et alii*, 1987; HANDBOOK OF NONPRESCRIPTION DRUGS, 1986; LANZA, 1984; REMINGTON, 1990). As lesões gástricas provocadas pelo fármaco parecem estar relacionadas com a inibição da biossíntese de prostaglandinas

gástricas. Estas são capazes de promover a secreção do muco citoprotetor e além disto, inibem a secreção ácida do estômago, prevenindo, desta forma, lesões na mucosa. Assim, a inibição de sua síntese pode tornar o estômago mais susceptível à lesões (FLOWER *et alii*, 1987).

Também, devido à inibição da biossíntese das prostaglandinas, podem ocorrer broncoespasmos em pacientes com história de asma, e decaimento da função renal (HANDBOOK OF NONPRESCRIPTION DRUGS, 1986; REFI, 1992), embora este último não seja tão acentuado (BONNEY, 1986; FLOWER *et alii*, 1987).

Outros efeitos adversos relatados para o ibuprofeno são (HANDBOOK OF NONPRESCRIPTION DRUGS, 1986; MARTINDALE, 1989; REFI, 1992; REMINGTON, 1990):

- _ Dermatológicos: prurido, *rash* cutâneo, urticária, eritema multiforme;
- _ Sistema nervoso central: Depressão, confusão mental, cefaléia, insônia;
- _ Hematológicos: leucopenia, agranulocitose, redução da hemoglobina e do hematócrito;
- _ Outros: visão turva, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, etc.

As principais precauções com relação ao uso do ibuprofeno estão vinculadas à pacientes asmáticos, com história de ulcerações gástricas, urticária ou sensibilidade ao ácido acetilsalicílico. Também em pacientes com função renal, hepática ou cardíaca alteradas, deve-se ter atenção especial. Como recomendado para todos os AINEs, o ibuprofeno deve ser evitado durante a gravidez, sobretudo no primeiro trimestre, embora não existam evidências com relação à sua teratogenicidade. (HANDBOOK OF NONPRESCRIPTION DRUGS, 1986; MARTINDALE, 1989; REFI, 1992.)

2.5. FARMACOCINÉTICA:

O ibuprofeno é rapidamente absorvido após administração oral, obtendo-se o pico de concentração plasmática em aproximadamente 1 ou 2 horas. A meia-vida plasmática do fármaco é de cerca de 2 horas (DRUGDEX, 1992; FLOWER *et alii*, 1987).

O fármaco é metabolizado no fígado, e os metabólitos excretados pela urina, sendo aproximadamente 1% sob a forma de droga livre. Não há evidências de acumulação ou indução enzimática, e a excreção é virtualmente completada decorridos 24 horas após a última dose (DRUGDEX, 1992). Esta rápida metabolização e excreção parece explicar a baixa toxicidade do fármaco, se comparado à outros AINEs (BUSSON, 1986).

2.6. POSOLOGIA:

A dosagem usual do fármaco é de 1200 à 3200 mg/dia, em casos de osteoartrite e artrite reumatóide (DRUGDEX, 1992). Doses menores que 1200 mg diariamente exercem, predominantemente, efeito analgésico, e a ação anti-inflamatória é evidenciada com doses superiores (BUSSON, 1986).

Assim, a dose recomendada para ação anti-inflamatória é de 300-600 mg a cada período de 4-6 horas, até 2400 mg/dia. A dose analgésica é 200-400 mg a cada período de 4-6 horas, até 1200 mg/dia. (HANDBOOK OF NONPRESCRIPTION DRUGS, 1986).

2.7. IBUPROFENO E PRESCRIÇÃO MÉDICA:

O ibuprofeno foi introduzido na terapêutica em 1969, na Inglaterra e a partir de 1974, nos EUA (SITTIG, 1988). Considerando-se que o fármaco possui uma boa atividade analgésica e é considerado bastante seguro, em 1984 o *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, decidiu pela liberação do ibuprofeno para venda sem prescrição médica, na concentração de 200 mg, para uso como analgésico (FLOWER *et alii*, 1987; HANDBOOK OF NONPRESCRIPTION DRUG, 1986). Na Inglaterra, a venda sem prescrição médica teve início em 1983 (PERRY *et alii*, 1987).

2.8. FORMAS FARMACEUTICAS DO IBUPROFENO:

Sendo o ibuprofeno um AINE bastante seguro, e superior, em muitos aspectos à outros AINEs, o fármaco é comercializado no mundo inteiro, sendo inúmeras as especialidades farmacêuticas existentes (MARTINDALE, 1989).

O fármaco é comercializado principalmente sob a forma de comprimidos, embora exista também, sob a forma de cápsulas, supositórios, creme e grânulos (REFI, 1992). No mercado farmacêutico inglês, estão disponíveis cápsulas de ação prolongada do fármaco (MARTINDALE, 1989).

No Brasil, o ibuprofeno existe sob a forma de comprimidos de 300 mg (ARTRIL 300 - FARMASA), comprimidos de 600 mg (DANILON - FRUMTOST; MOTRIN - RHODIA; ARTRIL 600 - FARMASA; IBUPROFENO - UNIAO QUIMICA) e supositórios de 600 mg (DANILON - FRUMTOST). Existe, também, em associação com o paracetamol (ALGI-DANILON - FRUMTOST), sob a forma de comprimidos contendo 200 mg de ibuprofeno e 300 mg de paracetamol, e em associação com o fenoterol (FYMNAL - FARMASA), também sob a forma de comprimidos, contendo 200 mg de ibuprofeno e 1,5 mg de fenoterol (DEF, 1990).

2.9. DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO:

Nos anos de 1984 e 1985, pesquisadores italianos (CHIARINI *et alii*, 1984; FINI *et alii*, 1984; FINI *et alii*, 1985) divulgaram uma série de resultados com relação ao estudo da solubilidade de diversos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), inclusive o ibuprofeno. Entre outros dados, os pesquisadores relataram que a solubilidade do fármaco à 25 °C era de apenas 11,3 mg/l (CHIARINI *et alii*, 1984), e que o pH em torno de 8 era o meio mais adequado para sua solubilização (FINI *et alii*, 1985).

Segundo CARCAMO (1981), "As limitadas possibilidades de dissolução de princípios ativos relativamente insolúveis em água ou nos meios fisiológicos normais, tem sido, desde muito tempo, um problema para a indústria farmacêutica, sobretudo depois de se conhecer a influência da velocidade de dissolução sobre as características de absorção destes." Sabendo-se que o ibuprofeno é um fármaco pouco solúvel em água, conclui-se que este deve apresentar problemas com relação à dissolução de suas formas farmacêuticas sólidas. Além deste fato, a existência de um número muito grande de especialidades farmacêuticas contendo ibuprofeno em diversos países (MARTINDALE, 1989), pode ocasionar problemas de bioequivalência.

Por outro lado, BRAMANTI *et alii* (1980) estudaram a difusão através de membrana artificial do cloranfenicol,

sulfadimetosina, ketoprofeno e do ibuprofeno e concluíram que, para o ibuprofeno, quanto menor a granulometria deste, maior era sua absorção e que o fármaco era, dentre os pesquisados, o que apresentava a maior capacidade de atravessar a membrana artificial. Em outras palavras, isto significa que o fármaco é de difícil dissolução, ou seja, o problema reside na liberação deste contido na forma farmacêutica, pois uma vez dissolvido, o princípio ativo é rapidamente absorvido.

Assim, GILLESPIE *et alii* (1982), num estudo comparativo da biodisponibilidade de cinco diferentes preparações comerciais de ibuprofeno do mercado canadense (cápsulas de 200, 300 e 400 mg e comprimidos de 300 e 400 mg), concluíram que os produtos eram equivalentes quanto ao total de fármaco absorvido. Porém, estes apresentavam diferenças significativas com relação à velocidade de absorção. Como a bioequivalência de formas farmacêuticas é baseada tanto na quantidade, quanto na velocidade de absorção, concluíram os autores que os produtos pesquisados eram inequivalentes.

Realizando um estudo de biodisponibilidade e testes de dissolução em dois lotes de uma mesma formulação de comprimidos de ibuprofeno 200 mg, DASH *et alii* (1988), concluíram que estas eram bioequivalentes. Porém, no teste de dissolução, utilizando-se o método da pá, à velocidade de 50 rpm, foram detectadas variações do tipo comprimido-comprimido e lote-lote. Entretanto,

este fato parecia não representar problemas do ponto de vista da biodisponibilidade.

WIESEND (1988), analisando 20 diferentes formulações comerciais contendo 200, 400 ou 600 mg de ibuprofeno na Alemanha, concluiu que destas, duas não satisfaziam o teste de dissolução recomendado pela USP, e que as velocidades de dissolução eram bastante variáveis entre as diversas formulações.

ROMERO *et alii* (1988), após um estudo com oito formulações de ibuprofeno, que foram submetidas à uma temperatura de 37 °C e 75% de umidade relativa e analisadas por três métodos diferentes de dissolução, concluíam que comprimidos revestidos com açúcar eram particularmente sensíveis às condições de estocagem, podendo apresentar diminuição da eficácia clínica. Concluíam também, que o teste de dissolução proposto pela USP, em comparação com outros métodos, não era capaz de discriminar as diferentes formulações e suas possíveis variações.

Porém, na Finlândia, PALVA *et alii* (1985), analisando três preparações comerciais do fármaco, concluíram que os produtos eram equivalentes em ensaios "in vivo", e que não eram observadas diferenças nos testes de dissolução realizados nas formulações.

Em função dos problemas que podem ocorrer nas formulações, com relação à biodisponibilidade, diversos

pesquisadores tentam, utilizando variados recursos, melhorar a velocidade de dissolução destas. Assim, CHOW & KARARA (1986), estudaram a complexação do ibuprofeno com β -ciclodextrina e obtiveram melhorias na solubilidade do fármaco. MURA *et alii* (1986, 1987a, 1987b), pesquisaram dispersões sólidas do ibuprofeno, com o mesmo objetivo, e alcançaram resultados satisfatórios com a uréia e diversos polietilenoglicóis. Outros exemplos são os trabalhos de IMAI *et alii* (1990), utilizando gelatina solúvel e KIMURA *et alii* (1991), com caseína e gelatina de baixo peso molecular.

HANNULA *et alii* (1989a, 1989b, 1989c) e MARVOLA *et alii* (1991), publicaram uma série de artigos que relatavam a influência de vários adjuvantes em formulações de cápsulas contendo ibuprofeno. Pesquisando a influência de alguns aditivos e o método de enchimento das cápsulas (manual ou automático), os autores concluíam, em relação aos adjuvantes, que o fosfato dicálcico, a lactose, a lactose "spray-dried" e a celulose microcristalina, quando usados como diluentes, produziam formulações aceitáveis, no caso de enchimento automático. Para o enchimento manual, lactose e fosfato dicálcico eram os melhores diluentes. Além disto, concluíam os autores, o amido de milho e a carboximetilcelulose, como desagregantes, afetavam negativamente a dissolução das cápsulas (HANULA *et alii*, 1989c). Em outro trabalho, HANULA *et alii* (1989a), estudaram formulações de cápsulas de ibuprofeno contendo sacarose, celulose microcristalina, fosfato dicálcico ou amido de milho, e estes

excipientes mais bicabornato de sódio, em concentrações variáveis. Relataram valores entre 3 e 9 minutos para que as formulações tivessem 80% do princípio ativo dissolvido.

HANULA *et alii* (1989c), também relataram o efeito do amido glicolato de sódio e da croscarmelose sódica como desagregantes. Concluíram, então, que estes eram mais efetivos quando, como diluente, utilizava-se o fosfato dicálcico (diluente insolúvel) e que quando o diluente era a celulose microcristalina, não havia necessidade do uso de desagregantes.

MARVOLA *et alii* (1991), estudaram três derivados da celulose: metilcelulose, celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica, na tentativa de obter uma formulação de cápsulas de ibuprofeno que apresentassem características de uma forma farmacêutica de ação prolongada. Concluíam que apenas a carboximetilcelulose sódica era capaz de controlar a dissolução do fármaco, porém, a correlação dos resultados obtidos *in vivo* e *in vitro* não era satisfatória.

2.10. FATORES DETERMINANTES DA DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS:

Quando uma substância ativa é administrada oralmente, sob a forma sólida, esta deve dissolver-se no conteúdo gastrointestinal para que a absorção sistêmica ocorra (figura 1). Geralmente, a velocidade de absorção do fármaco é determinada

pela velocidade de dissolução da forma farmacêutica. Conseqüentemente, se é importante obter o pico do nível sanguíneo rapidamente, será importante obter uma rápida dissolução da forma farmacêutica. Nestes casos, o perfil de dissolução pode determinar o total de absorção do fármaco, bem como a velocidade de absorção. Então, a velocidade de dissolução deverá influenciar, diretamente, na eficácia do medicamento (CARCAMO, 1981; DAVIS, 1972; GORDON *et alii*, 1990).

WAGNER (1969), numa revisão, abordou a questão dos fatores que podem influenciar a dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Além dos fatores que podem interferir no ensaio *in vitro* de dissolução, tais como agitação, meio de dissolução empregado, temperatura, etc, temos ainda:

- _ Propriedades físico-químicas do fármaco;
- _ Formulação e tecnologia de fabricação;
- _ Idade da forma farmacêutica.

2.10.1. PROPRIEDADES FISICO-QUIMICAS DO FARMACO:

2.10.1.1. POLIMORFISMO:

O polimorfismo é uma propriedade que apresentam algumas substâncias sólidas, de se cristalizarem em mais de uma estrutura cristalina (CARCAMO, 1981; GIBALDI, 1991; PARROT, 1970; STAVCHANSKY & MCGINIT, 1990). Este fenômeno pode acontecer quando, no processo de síntese da substância, ocorrem alterações tais como mudanças de solvente, variações na temperatura de cristalização, etc (CARCAMO, 1981; DAVIS, 1972; HIGUCHI, 1963).

As diferentes formas cristalinas de uma substância podem apresentar modificações em algumas de suas características, tais como o ponto de fusão, espectro de absorção no infravermelho, solubilidade e velocidade de dissolução (CARCAMO, 1981; HIGUCHI, 1963; STAVCHANSKY & MCGINIT, 1990).

Assim, formas polimórficas metaestáveis originam compostos com solubilidades mais altas que as formas termodinamicamente estáveis do mesmo composto. Portanto, as formas mais solúveis irão se dissolver mais rapidamente e serão, conseqüentemente, mais rapidamente absorvidas (WAGNER, 1975).

ROMERO *et alii* (1991), estudaram várias características físico-químicas do ibuprofeno provenientes de cinco fabricantes diferentes. Em relação ao polimorfismo, concluíram os autores que o fenômeno não ocorria nas matérias-primas supridas por estes fabricantes.

2.10.1.2. SOLVATAÇÃO:

Os fármacos podem apresentar-se sob a forma solvatada ou não-solvatada, manifestando assim, diferentes solubilidades, e conseqüentemente, diferentes velocidades de dissolução. A forma mais comum de solvatação é pela água (CARCAMO, 1981; DAVIS, 1972; STAVCHANSKY & MCGINIT, 1990). Assim, formas anidras, mono-hidratadas, tri-hidratadas, entre outras, podem apresentar diferentes solubilidades (SHEFTER & HIGUCHI, 1963).

Formas hidratadas, em geral, dissolvem-se mais lentamente que suas correspondentes formas anidras, o que pode ocasionar diferenças nos níveis sanguíneos produzidos pelas duas formas (WAGNER, 1975).

O estado amorfo é o estado de mais alta energia, e portanto, é capaz de dissolver-se mais rapidamente que formas cristalinas do mesmo composto. Com base nisto, desenvolveu-se um recurso para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis denominado "co-precipitação", onde o fármaco e um polímero (polivinilpirrolidona ou polietilenoglicóis, por exemplo), são

dissolvidos em um solvente juntamente com o fármaco, sendo o solvente evaporado. O produto resultante é sólido e geralmente dissolve-se mais rapidamente, devido à produção da forma amorfa do fármaco, além do aumento da sua área de superfície (WAGNER, 1975).

2.10.1.3. BASE LIVRE, ACIDO LIVRE OU FORMA SALINA:

A natureza química do fármaco exerce grande influência sobre a dissolução deste. Assim, ácidos fracos podem formar sais com bases fracas e estes podem ser mais ou menos solúveis que os compostos iniciais (WAGNER, 1975), ou seja, a velocidade de dissolução de um determinado sal é geralmente diferente do composto inicial. Sais de sódio e potássio de ácidos livres dissolvem-se mais rapidamente do que os ácidos livres, indiferentemente do pH do meio de dissolução (GIBALDI, 1991).

FINI *et alii* (1985), estabeleceram para uma série de ácidos carboxílicos antiinflamatórios não-esteroidais, inclusive o ibuprofeno, que suas formas salinas eram mais solúveis que as correspondentes formas acidas.

2.10.1.4. FORMAÇÃO DE COMPLEXOS:

A ocorrência de interações entre fármacos e excipientes numa formulação pode dar origem à uma diferença na liberação do princípio ativo contido nesta. A maioria das interações que

ocorrem nos medicamentos são do tipo "complexos moleculares", que são formados pela união de duas ou mais moléculas orgânicas, mediante ligações fracas ou por ponte de hidrogênio (CARCAMO, 1981). As interações mais frequentes parecem estar relacionadas com macromoléculas, tais como polivinilpirrolidona e polietilenoglicóis. HIGUCHI & KURAMOTO (1954a), demonstraram que a polivinilpirrolidona é capaz de formar complexos com o sulfatiazol, salicilato de sódio, cloranfenicol e ácido mandélico. Também HIGUCHI & KURAMOTO (1954b), evidenciaram a formação de complexo de polivinilpirrolidona com ácido p-aminobenzóico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido p-hidroxibenzóico, ácido m-hidroxibenzóico e fenobarbital.

Porém, a formação de complexos pode ser usada como recurso para melhorar a dissolução de fármacos, quando o complexo formado é mais solúvel. É o caso de complexação de fármacos com ciclodextrinas (STARECHANSKY & MCGINITY, 1990). Este recurso já foi estudado para o ibuprofeno por CHOW & KARARA (1986).

2.10.2. FATORES TECNOLÓGICOS:

2.10.2.1. INFLUENCIA DOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO:

2.10.2.1.1. INFLUENCIA DOS DILUENTES:

Em geral, utilizam-se diluentes digeríveis na formulação de comprimidos para que não ocorra retardamento na

liberação dos princípios ativos (STAVCHANSKY & MCGINIT, 1990). Emprega-se então, vários tipos de carboidratos, embora substâncias insolúveis tais como carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio coloidal e carbonato de magnésio também possam ser utilizadas (BANKER *et alii*, 1980; CARCAMO, 1981).

LEVY *et alii* (1963) estudaram este tipo de influência sobre a dissolução em formulações de ácido salicílico, preparadas por dupla compressão. Observaram que o aumento do conteúdo do amido, utilizado como diluente, era capaz de aumentar a velocidade de dissolução proporcionalmente ao conteúdo deste na formulação.

2.10.2.1.2. INFLUENCIA DOS DESAGREGANTES:

Os desagregantes geralmente exercem seu efeito devido à capacidade que possuem de aumentar seu volume com a água captada do meio em que se encontram (CARCAMO, 1981). Então, os diferentes desagregantes podem possuir uma maior ou menor capacidade de promoverem a desagregação, em função do seu mecanismo de ação (CID & JAMINET, 1971).

Assim, KHAN & RHODES (1971), estudaram cinco desagregantes diferentes. Concluíram que, com o amido glicolato de sódio, os tempos de desagregação eram menores e que a carboximetilcelulose proporcionava tempos de desagregação maiores. Comparativamente, os tempos de desagregação obedeceram à

seguinte ordem: carboximetilcelulose > amido > alginato > resina catiônica > amido glicolato de sódio.

2.10.2.1.3. INFLUENCIA DOS AGLUTINANTES:

Os aglutinantes são adicionados às formulações de comprimidos para obter-se uma liga dos pós, tornando possível a obtenção de grânulos, os quais podem ser mais facilmente compactados, dando origem aos comprimidos (BANKER *et alii*, 1980). Então, genericamente, pode-se dizer que a adição de um aglutinante terá como consequência um aumento no tempo de desagregação e na velocidade de dissolução dos comprimidos (CARCAMO, 1981).

ITIOLA & PILPEL (1986), JACOB & PLEIN (1968), ALAM & PARROT (1971) relatam estudos do efeito de aglutinantes sobre a desagregação e dissolução de comprimidos. De maneira geral, estes trabalhos indicam que aglutinantes tais como polivinilpirrolidona, goma de amido, gelatina e metilcelulose são mais adequados, pois não retardam a desagregação dos comprimidos. Indicam, também, que um aumento na concentração do aglutinante é capaz de diminuir a velocidade de dissolução da forma farmacêutica.

2.10.2.1.4. INFLUENCIA DOS LUBRIFICANTES:

Em geral, os lubrificantes utilizados em formulações de comprimidos são substâncias hidrofóbicas e, quando utilizados em porcentagem elevada, podem diminuir a velocidade de dissolução destas (STAVCHANSKY & MCGINITY, 1990).

Assim, LEVY & GUNTOW (1963), verificaram que lubrificantes insolúveis (estearato de magnésio, estearato de alumínio, ácido esteárico e talco) eram capazes de diminuir a velocidade de dissolução de comprimidos de ácido salicílico, usados como modelo. Em contrapartida, lubrificantes solúveis, tais como laurilsulfato de sódio e oleato de sódio, não provocam este tipo de efeito indesejado.

2.10.2.1.5. INFLUENCIA DE TENSIOATIVOS:

Os tensioativos podem ser adicionados à determinadas formulações com a finalidade de acelerar a dissolução destas. Em alguns casos podem ser utilizados como lubrificantes.

COOPER & BRECHT (1957), foram os pioneiros na investigação do uso de tensioativos em comprimidos, com a finalidade de reduzir o tempo de desagregação destes. Analisando os efeitos da adição de vinte e um tipos de tensioativos, concluíram os autores que estes eram efetivos em várias formulações, em termos de redução do tempo de desagregação,

principalmente se combinados à 0,2% na formulação com 10% de amido.

2.10.2.2. INFLUENCIA DO MÉTODO DE GRANULAÇÃO EMPREGADO NA PRODUÇÃO:

O método de granulação empregado em determinada formulação poderá ditar a resistência mecânica deste, o que irá, conseqüentemente, influenciar na velocidade de dissolução da forma farmacêutica (CARCAMO, 1981).

Os comprimidos podem ser produzidos por granulação úmida, granulação seca ou por compressão direta. Na granulação úmida, o aglutinante exercerá uma ação muito importante sobre a dissolução. Na granulação seca, a força de compressão utilizada na pré-compressão é um fator crítico para a dissolução (WAGNER, 1969).

Embora SOLVANG & FINHOLT (1970) tenham encontrado velocidades de dissolução semelhantes em comprimidos de fenobarbital sódico, tanto para aqueles produzidos por granulação seca ou úmida, os comprimidos produzidos por compressão direta do fármaco com celulose microcristalina apresentaram melhores resultados de dissolução.

2.10.2.3. INFLUENCIA DA GRANULOMETRIA:

Assim como as dimensões das partículas do princípio ativo influenciam a velocidade de dissolução, também o tamanho dos grânulos a comprimir exercem, evidentemente, marcada influência.

Assim, LEVY *et alii* (1963), estudaram, entre outros fatores, o efeito do tamanho dos grânulos sob a dissolução de comprimidos de ácido salicílico, usados como modelo. Concluíam os autores que a velocidade de dissolução destes era menor para os comprimidos produzidos com grânulos menores.

Espera-se que, quanto menor for a partícula, mais rápida será a dissolução. Porém, deve-se considerar que transformações físicas podem ocorrer durante o processo de compressão, ocasionando variações no tamanho granulométrico devido à ruptura ou aglomeração (CARCAMO, 1981). Isto foi demonstrado por GANDERTON *et alii* (1967), que, trabalhando com comprimidos de fenindiona, estabeleceram que, à valores de força de compressão baixos, a dissolução aumentava na medida em que diminuía-se o tamanho dos grânulos. Porém, com grânulos muito pequenos, e à valores de força de compressão mais elevados, a compactação ocasionava uma diminuição na velocidade de dissolução dos comprimidos.

2.10.2.4. INFLUENCIA DA FORÇA DE COMPRESSÃO:

A força de compressão utilizada no processo irá determinar a porosidade dos comprimidos, e esta determinará a velocidade com que a água irá penetrar no comprimido, promovendo a desagregação deste (PARROT, 1990).

HIGUCHI *et alii* (1953, 1954) foram os primeiros pesquisadores a estudarem a influência da força de compressão sobre as diversas características de comprimidos, inclusive a desagregação. Nestes trabalhos, estabeleceu-se uma relação linear entre força de compressão e desagregação dos comprimidos estudados.

Porém, ocorrendo-se uma fragmentação dos grânulos, quando se aplica determinada pressão, a dissolução é mais rápida se a força de compressão é aumentada, pois a fragmentação irá promover um aumento da superfície dos grânulos. Porém, se a ligação entre as partículas é o fenômeno predominante, o aumento da força aplicada origina um decréscimo na velocidade de dissolução (PARROT, 1990).

2.10.3. IDADE DA FORMA FARMACEUTICA:

Uma forma farmacêutica sólida, que apresente uma velocidade de dissolução adequada, pode, após decorrido um certo

período de tempo, apresentar modificações no seu perfil de dissolução.

LEVY *et alii* (1963) observaram este efeito em comprimidos de ácido salicílico. Os grânulos destes comprimidos quando estocados à temperatura ambiente por 1, 3 e 5 semanas produziam comprimidos com perfil de dissolução alterado, sendo menor o total dissolvido, em certo período de tempo, quando maior o tempo de estocagem.

É possível encontrar na literatura diversos trabalhos onde os autores estudaram a questão do envelhecimento dos comprimidos e sua implicação na desagregação e na dissolução de formas farmacêuticas sólidas (ALAM & PARROT, 1971; JACOB & PLEIN, 1968; SEITZ & FLESSLAND, 1965; WARD *et alii*, 1962), inclusive em relação ao ibuprofeno (AULTON *et alii*, 1973; ROMERO *et alii*, 1988.)

CAPITULO III : OBJETIVOS

São aqui apresentados os principais pontos a serem atingidos com a finalização deste trabalho. A proposição ora exposta é embasada nos dois capítulos anteriores.

Pelo que foi aqui exposto até o presente momento, conclui-se que o ibuprofeno é um AINE bastante empregado na terapêutica, sendo utilizado, geralmente, sob a forma de comprimidos, nas concentrações de 200, 400 e 600 mg. Entretanto, uma formulação contendo 200 mg não está disponível no mercado farmacêutico brasileiro (DEF, 1990).

Então, o objetivo deste trabalho é obter uma formulação de comprimidos de ibuprofeno na concentração de 200 mg, que deverá apresentar parâmetros físico-químicos de qualidade adequados e, principalmente, um adequado perfil de dissolução.

Em paralelo ao trabalho de obtenção da formulação, será avaliada a influência dos excipientes sobre alguns dos parâmetros físico-químicos testados, bem como a influência do armazenamento, à diferentes temperaturas, sobre estes parâmetros, com a finalidade de se investigar possíveis modificações que possam inviabilizar a formulação, durante o período de armazenamento da mesma.

Resumidamente, os principais tópicos deste trabalho são:

. Estabelecer uma formulação adequada de comprimidos de ibuprofeno 200 mg;

. Determinar a influência dos diversos excipientes utilizados sobre as características físico-químicas das formulações e apontar as relações existentes entre as mesmas;

. Avaliar as transformações físicas que podem surgir nas formulações, mediante um estudo de envelhecimento acelerado destas.

CAPITULO IV : MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo é descrita a metodologia empregada na execução do presente trabalho, em cada uma de suas etapas : (1) o preparo das formulações; (2) as análises executadas e sua interpretação e (3) a verificação da estabilidade física das formulações.

Os equipamentos e reagentes utilizados são indicados à medida em que são expostas as etapas nas quais foram empregados.

4.1. PREPARO DOS COMPRIMIDOS:

4.1.1. PLANEJAMENTO ESTATISTICO DAS FORMULAÇÕES:

Um processo de otimização requer a produção de uma série de formulações, nas quais varia-se a concentração ou o tipo de excipiente. Após uma análise comparativa é possível eleger-se a formulação que apresenta as melhores características, ou o maior número de características desejáveis (BOLTON, 1984).

No presente trabalho, para a obtenção das diferentes formulações, utilizou-se o PROJETO FATORIAL (BENNETT & FRANKLIN, 1954; BOLTON, 1984; DUCKWORTH, 1968). Este projeto apresenta uma série de vantagens, entre as quais cita-se:

- _ Estimativa do efeito de diversos fatores simultaneamente, de maneira planejada e controlada;
- _ Estimativa de efeitos médios e interações.

O uso do PROJETO FATORIAL em Tecnologia Farmacêutica vem ganhando espaço nos últimos anos e é possível encontrar na literatura publicações relatando sua utilização em estudos de estabilidade (BOLTON, 1983), interação droga-excipiente (PLAIZIER-VERCAMMEN & De NEVE, 1981), entre outros.

O PROJETO FATORIAL considera o efeito de vários *fatores* (ex.: concentração do excipiente, tipo de excipiente, pH, temperatura, etc.) a diversos *níveis* (ex.: duas concentrações do excipiente: uma baixa e outra alta). Porém, isto demanda um volume muito grande de experimentos, pois o número destes é dado por:

$$N^n$$

onde: N = número de níveis

n = número de fatores estudados

No presente trabalho foram testados os seguintes excipientes:

- _ Diluente: amido
- _ Aglutinantes: Polivinilpirrolidona (PVP) e goma de amido;
- _ Desagregantes: mistura amido/celulose microcristalina (CM) e mistura amido/explosol;
- _ Lubrificantes: estearato de magnésio (anti-aderente) e talco (deslizante).

Os excipientes, então, formam os diversos *fatores* estudados, e ficaram assim agrupados com seus respectivos *níveis*, como demonstrado na **tabela 1**.

Tabela 1 : Fatores estudados e seus respectivos níveis.

FATOR	NIVEL +	NIVEL -
X ₁ (amido)	35 mg	25 mg
X ₂ (aglutinante)	goma*	PVP**
X ₃ (desagregante)	amido/explosol	amido/CM***
X ₄ (talco)	7 mg	0
X ₅ (estearato)****	8 mg	3 mg

* goma de amido

** polivinilpirrolidona

*** celulose microcristalina

**** estearato de magnésio

Portanto, neste caso seriam necessários 2^5 experimentos, ou seja, seria necessário produzir 32 formulações diferentes de comprimidos. Preferiu-se, então, adotar um PROJETO FATORIAL FRACIONADO (COCHRAN, & COX, 1957; DUCKWORTH, 1968 ; KEMPTHORNE, 1952), mais especificamente $1/4$ de 2^5 , o que resulta num total de apenas 8 experimentos (formulações), representadas na tabela 2.

Tabela 2 : Formulações obtidas a partir do projeto fatorial fracionado (1/4 de 2⁵).

	X ₁ (AMIDO)	X ₂ (AGLUTINANTE)	X ₃ (DESAG.)*	X ₄ (TALCO)	X ₅ (ESTEARATO)**
I	-	-	-	+	+
II	+	-	-	-	-
III	-	+	-	-	+
IV	+	+	-	+	-
V	-	-	+	+	-
VI	+	-	+	-	+
VII	-	+	+	-	-
VIII	+	+	+	+	+

* Desagregante

** Estearato de magnésio

A montagem da tabela 2 obedece à seguinte ordem: a primeira coluna obtém-se alternando os sinais "-" e "+", a segunda, dois sinais "-" e dois sinais "+", a terceira, quatro sinais "-" e quatro sinais "+", e as seguintes são obtidas multiplicando-se a primeira coluna pela segunda (obtendo-se a quarta coluna) e a primeira coluna pela terceira (quinta coluna).

Substituindo-se os sinais pelas quantidades de excipientes e organizando-os nas diferentes categorias, obtemos as 8 formulações, com seus excipientes e respectivas proporções, expressos em mg, que encontram-se descritos na tabela 3.

Tabela 3 : Formulações produzidas, seus excipientes e respectivas quantidades utilizadas.

nº de ordem*	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
nº do lote**	7	5	6	4	8	2	1	3
ibuprofeno	200	200	200	200	200	200	200	200
amido	25	35	25	35	25	35	25	35
aglutinante	PVP 7	PVP 7	goma 7	goma 7	PVP 7	PVP 7	goma 7	goma 7
desagregante	amido CM 20	amido CM 20	amido CM 20	amido CM 20	amido explosol 20	amido explosol 20	amido explosol 20	amido explosol 20
talco	7	0	0	7	7	0	0	7
estearato de Mg	8	3	8	3	3	8	3	8
mistura lactose/CM (4/1)***	83	85	90	78	88	80	95	73

LEGENDA: PVP = polivinilpirrolidona; goma = goma de amido; CM = celulose microcristalina; estearato de Mg = estearato de magnésio;

* Ordem para cálculo das formulações.

** Ordem de preparo das formulações, obtido por sorteio.

*** Utilizada em quantidade suficiente para obtenção de comprimidos com peso final de 350 mg.

Com relação ao critério de escolha dos excipientes, procurou-se utilizar aqueles que, do ponto de vista teórico, pudessem auxiliar, de uma forma ou de outra, na dissolução dos comprimidos. Isto em função dos já relatados problemas apresentados pelo fármaco. Além disto, para os excipientes utilizados, não encontrou-se na literatura nenhuma interação indesejada (KARARLI *et alii*, 1989).

Em resumo, as formulações, seus excipientes e suas quantidades encontram-se descritos na **tabela 4**.

Tabela 4 : Excipientes utilizados em cada formulação e suas respectivas proporções.

lote	amido	lactose	C.M.	explosol	PVP	talco	est.
1	47	76	19	5	-	-	3
2	50	64	16	5	7	-	8
3	57	58,4	14,6	5	-	7	8
4	57	62,4	20,6	-	-	7	3
5	50	68	22	-	7	-	3
6	47	72	23	-	-	-	8
7	40	66,4	21,6	-	7	7	8
8	40	70,4	17,6	5	7	7	3

LEGENDA: C.M. = celulose microcristalina; PVP = polivinilpirrolidona; est. = estearato de magnésio.

4.1.2. PRODUÇÃO DOS LOTES:

Os diferentes lotes foram produzidos pelo processo de granulação "à úmido" (BANKER & ANDERSON, 1986). As etapas deste processo estão representadas, esquematicamente na **figura 3**.

Figura 3 : Esquema das etapas do processo de granulação úmida aqui utilizado.

Foram produzidos 350 gramas em cada lote, total suficiente para obter 1000 comprimidos, de 350 mg cada.

4.1.2.1. MATÉRIAS-PRIMAS:

Todas as matérias-primas aqui utilizadas correspondiam ao grau farmacêutico, seguindo as especificações da USP XXII (1989), e encontram-se abaixo discriminadas:

- . Ibuprofeno;
- . Amido ;
- . Lactose;
- . PVP K-90;
- . Celulose microcristalina;
- . Explosol;
- . Estearato de magnésio;
- . Talco;
- . Alcool etílico 95% .

4.1.2.2. TAMISAÇÃO:

As diferentes matérias-primas constituintes das formulações foram tamisados utilizando-se um tamis número 15.

4.1.2.3. HOMOGENEIZAÇÃO:

Após a tamisação, os pós constituintes da formulação (exceto os desagregantes, aglutinante e lubrificante(s)), eram levados à um misturador bi-cônico MULTIPLEX DUA4/2 (Apex Engineering industries LTD), cuja velocidade foi ajustada na posição 8 (aproximadamente 35 rpm), por um período de 15 minutos.

4.1.2.4. UMECTAÇÃO:

Finalizada a homogeneização, os pós eram, então, recolhidos em bandejas de aço inoxidável e então incorporado o aglutinante. Com o auxílio das mãos, devidamente protegidas por luvas de borracha, estes eram misturados até obtenção do "ponto ideal", ou seja até que a massa obtida, quando comprimida pelas mãos, quebrava-se sem esfarelar (BANKER & ANDERSON, 1986).

4.1.2.5. GRANULAÇÃO:

A massa obtida era, então, passada através de um granulador rotativo, (FABBE-PRIMAR INDUSTRIAL LTDA), utilizando-se

malha de abertura de 1,5 mm, sendo o granulado recolhido em bandejas de aço inoxidável forradas com papel.

4.1.2.6. SECAGEM:

As bandejas com os granulados foram colocadas em estufa com circulação forçada de ar (FABBE-PRIMAR INDUSTRIAL LTDA).

A temperatura foi ajustada para 40°C e o tempo de secagem foi de 15 horas. Esta temperatura relativamente baixa foi necessária, visto que o ibuprofeno é um composto facilmente sublimável (ERTEL *et alii*, 1989).

4.1.2.7. CALIBRAÇÃO DO GRANULADO:

Decorrido o tempo estipulado para a secagem do granulado, este era novamente passado através de malha de abertura 2 mm em granulador rotativo, sendo recebido em saco plástico e então levado ao misturador bi-cônico. Neste momento, incorporava-se os desagregantes e o(s) lubrificante(s). O equipamento era ajustado na posição 8 de velocidade, deixando-o funcionar por 15 minutos.

4.1.2.8. COMPRESSÃO:

Estando o granulado convenientemente preparado, iniciava-se o processo de compressão. Este foi executado em

máquina excêntrica FABBE, utilizando-se um jogo de punções de 12 mm de diâmetro e matriz adequada.

4.2. ANALISES FISICO-QUIMICAS:

4.2.1. ASPECTO:

Os comprimidos eram observados à olho nu, para a descrição das suas características apresentadas à superfície, tais como cor, odor, rugosidades, porosidades, etc.

4.2.2. PESO MÉDIO:

Utilizando-se uma balança de precisão METTLER H15, foram pesados 10 comprimidos de cada lote.

4.2.3. DUREZA, DIAMETRO E ESPESSURA:

Estas análises foram executadas simultaneamente, utilizando-se um SISTEMA DE TESTE DE COMPRIMIDOS FARMATEST PTB 311 (Scientific Instruments & Technology Corporation). Foram tomados 10 comprimidos e os resultados apresentados referem-se à média destes.

4.2.4. FRIABILIDADE:

Para a apreciação da friabilidade dos comprimidos, empregou-se a metodologia descrita pela Farmacopéia brasileira (FB IV ,1988). Foram tomados 10 comprimidos em cada análise. O equipamento utilizado, marca ÉTICA, atendia as especificações da citada farmacopéia.

4.2.5. TEMPO DE DESAGREGAÇÃO:

Para este ensaio utilizou-se a metodologia e o equipamento (ÉTICA) especificados pela USP XXII (1989) E FB IV (1988). Foram analisados cinco comprimidos de cada formulação e considerou-se o final do ensaio, o instante em que não mais era observado, sobre a tela do equipamento, qualquer fragmento do comprimido. Os resultados foram expressos em minutos e correspondem à média dos valores obtidos para cinco comprimidos testados.

4.2.6. DISSOLUÇÃO:

Neste trabalho, procurou-se avaliar não apenas o percentual dissolvido durante um certo periodo de tempo, mas sim o perfil de dissolução apresentado pela formulação.

O equipamento utilizado (HANSON RESEARCH CORP.) é descrito na USP XXII (1989) e FB IV (1988). Utilizou-se ainda, o

método 2 (pá) e como meio de dissolução, tampão fosfato pH 7,2 (900 ml), sendo analisados, de cada lote, 3 comprimidos. Foram tomadas amostras de 10 ml, à 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos, sendo que, para cada tomada de amostra, fazia-se a reposição com igual volume de tampão fosfato à cuba de dissolução. Após a filtração em papel Whatmam 42, era então, tomada uma alíquota do filtrado e esta diluída convenientemente em tampão fosfato. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro digital INCIBRAS MF 200 à 221 nm, (USP XXII, 1989). A concentração foi calculada pela equação obtida através de reta de calibração (**Figura 4**) convenientemente obtida em espectrofotômetro BECKMAN DU-70.

Os reagentes utilizados neste ensaio foram os seguintes:

- _ Hidróxido de sódio PA - Carlo Erba;
- _ Fosfato monobásico de potássio PA - E. Merck;
- _ Água degaseificada, obtida por aquecimento à ebulição por 30 minutos.;
- _ Ibuprofeno padrão secundário, gentilmente cedido pela RHODIA FARMA LTDA.

Figura 4 : Reta de calibração para o ibuprofeno. Meio: tampão fosfato pH 7,2; Comprimento de onda: 221 nm. Coeficiente de correlação linear= 0,9999; Coeficiente angular= 0,0460.

4.2.7. TEOR DE IBUPROFENO:

Para verificação do teor de ibuprofeno nas diferentes formulações, utilizou-se o método espectrofotométrico. A técnica utilizada foi a seguinte: foram tomados, para cada lote, 10 comprimidos e estes, com auxílio de gral e pistilo, reduzidos à pó. Pesou-se cerca de 0,2 g deste pó e transferiu-se para um balão volumétrico de 100 ml, diluindo-se com solução de hidróxido de sódio 0,1 N e deixando-se, antes do acerto do volume, em ultra-som (THORNTON T14) por cinco minutos. Após o acerto de volume, a solução era filtrada em papel Whatman 42 e daí tomada uma alíquota de 5 ml e novamente diluída para 100 ml com solução de hidróxido de sódio 0,1 N. Então, utilizando-se um espectrofotômetro INCIBRAS MF 200 foi feita a leitura em UV a 264 nm (CLARKE'S ISOLATION AND IDENTIFICATION OF DRUGS, 1986). A concentração da amostra foi obtida com auxílio de padrão convenientemente diluído, através da fórmula:

$$C_A = \frac{L_A}{L_P} \times C_P$$

onde: C_A = concentração da amostra

L_A = leitura da amostra

C_P = concentração do padrão

L_P = leitura do padrão

Para todos os lotes, as análises foram executadas em duplicata e os valores apresentados referem-se à média destes.

Os reagentes utilizados foram:

- _ Hidróxido de sódio PA - Carlo Erba;
- _ Água degaseificada, obtida por aquecimento à ebulição por 30 minutos;
- _ Ibuprofeno padrão secundário, gentilmente cedido pela RHODIA FARMA LTDA.

4.3. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS:

Com a finalidade de facilitar a interpretação e visualização dos resultados das análises executadas nas diversas formulações, recorreu-se ao uso de micro computador tipo IBM 386 SX, utilizando-se o programa STATGRAFICS.

Os resultados foram interpretados por uma *análise exploratória* e por intermédio de um *estudo de efeitos*.

4.3.1. ANÁLISE EXPLORATÓRIA:

Através da construção de diagramas multivariados, é possível visualizar, de maneira global, o comportamento das diferentes formulações. Um diagrama multivariado é apresentado na **Figura 5**. Pode-se observar que cada eixo representa um ensaio, e assim é possível avaliar, para uma mesma formulação, e ao mesmo tempo, os resultados referentes à dureza, friabilidade, desagregação e dissolução. Atribuindo-se valores ideais (teóricos) à estes ensaios, obtém-se um diagrama multivariado

ideal, e este é comparado com os diagramas das diversas formulações produzidas. A formulação que apresentar o diagrama multivariado mais assemelhado ao diagrama multivariado ideal, terá sido a mais adequada, do ponto de vista destas análises.

Figura 5 : Diagrama multivariado onde foram plotados os parâmetros friabilidade (FRIABILIDA), tempo de desagregação (DESAGREGA), total dissolvido do fármaco após 5 minutos (T5MINUTOS) e dureza dos comprimidos (DUREZA).

4.3.2. ESTUDO DOS EFEITOS:

Os diversos fatores estudados X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 , respectivamente, amido, aglutinante, desagregante, talco e estearato de magnésio, foram avaliados com relação à sua influência sobre os ensaios de dureza, friabilidade, desagregação e dissolução.

Os efeitos podem ser facilmente estimados através do uso do programa STATGRAFICS. Entrando-se com os dados obtidos nos ensaios, e os seus níveis ("+" ou "-") dos diversos fatores estudados, são obtidos os coeficientes de regressão múltipla, os erros padrões e os valores dos níveis descritivos (p) para cada tipo de ensaio. Para que seja considerada significativa, determinada interação deve satisfazer a dois requisitos básicos:

_ O coeficiente de regressão múltipla deve ser muito maior que o erro padrão do ensaio e,

_ O valor do nível descritivo deve ser menor que 0,05.

Então, com os valores das constantes e dos coeficientes de regressão múltipla das interações significativas, obtém-se equações nas quais encontram-se descritas estas interações.

4.4. ESTABILIDADE FISICA DAS FORMULAÇÕES:

Com o finalidade de observar as alterações físicas que podem ocorrer nas diferentes formulações, utilizou-se uma metodologia similar à adotada por ALAM e PARROTT (1971). Os autores trabalharam com comprimidos de hidroclorotiazida e seus objetivos eram os mesmos: verificar o efeito do armazenamento sobre as características físicas daqueles comprimidos.

No presente trabalho, para o estudo da estabilidade física das formulações, partiu-se de três informações básicas:

- _ O ponto de fusão do ibuprofeno está situado na faixa de 75 - 77 °C (MERCK INDEX, 1989);
- _ O composto é sublimável (ERTEL *et alii*, 1990);
- _ O composto é passível de sofrer um processo de degradação por oxidação, que é influenciado pela temperatura (DONDONI *et alii*, 1986).

Então, foram escolhidas três temperaturas de trabalho: ambiente, 37 °C (em estufa) e 50 °C (em estufa). Os comprimidos, de cada lote separadamente, foram colocados em número suficiente em placas de Petri e levadas às estufas.

Além das análises iniciais, executadas após a produção de cada lote, foram executadas análises à 30 dias e à 60 dias após a produção e posterior armazenamento dos comprimidos. Esquematicamente, o calendário de análises foi o seguinte:

- . INICIAL : após a produção do lote;
- . TEMP. AMBIENTE : 30 e 60 dias após a produção do lote;
- . 37 °C (ESTUFA) : 30 e 60 dias de armazenamento;
- . 50 °C (ESTUFA) : 30 e 60 dias de armazenamento.

Após o término do prazo estipulado, os comprimidos eram retirados das estufas (37 °C e 50 °C), deixando-os atingir a temperatura ambiente, sendo então analisados. Os ensaios executados foram:

- _ Aspecto;
- _ Dureza, espessura e diâmetro;
- _ Friabilidade;
- _ Tempo de desagregação.

CAPITULO V : RESULTADOS

Os resultados oriundos do presente trabalho são aqui expostos em forma de tabelas, gráficos e figuras e estão subdivididos em duas partes:

I: Análise fisico-química das formulações e sua interpretação;

II: Ensaio de estabilidade física das formulações.

PARTE I:
ANALISE FISICO-QUIMICA DAS FORMULAÇÕES
E SUA INTERPRETAÇÃO.

5.1.1. ASPECTO:

De modo genérico, pode-se dizer que em todas os lotes produzidos, os comprimidos apresentaram aspecto uniforme, sem alterações aparentes, excetuando-se os lotes de números 1, 2 e 4. Em função da aderência dos pós às punções, alguns comprimidos destes lotes apresentaram-se marcados, exibindo irregularidades à superfície.

5.1.2. PESO MÉDIO:

Os resultados dos pesos-médios das formulações, com seus respectivos desvios padrões, são apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5 : Valores de peso médio dos comprimidos e respectivo desvio-padrão obtidos dos 8 lotes.

LOTE	PESO MÉDIO (mg)	DESVIO PADRAO
1	0,3429	0,0062
2	0,3483	0,0060
3	0,3560	0,0050
4	0,3577	0,0072
5	0,3526	0,0054
6	0,3462	0,0071
7	0,3520	0,0104
8	0,3536	0,0070

5.1.3 DUREZA, FRIABILIDADE, DIAMETRO E ESPESSURA DOS COMPRIMIDOS:

Os resultados destas análises encontram-se descritos na Tabela 6.

Tabela 6 : Resultados de dureza, friabilidade, diâmetro e espessura dos comprimidos dos 8 lotes.

LOTE	DUREZA (N)	FRIABILIDADE (%)	DIAMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)
1	31,47	1,72	11,988	2,756
2	43,94	0,37	11,983	2,806
3	26,23	2,95	11,994	2,807
4	31,86	3,79	11,988	2,814
5	44,51	0,18	11,966	2,798
6	26,71	0,61	11,960	2,675
7	32,49	0,34	11,952	2,692
8	40,49	0,25	11,960	2,698

5.1.4. ENSAIOS DE DESAGREGAÇÃO, DISSOLUÇÃO E TEOR DOS COMPRIMIDOS:

Os valores obtidos no ensaio do tempo de desagregação, de dissolução, bem como o teor dos comprimidos, encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7 : Resultados do tempo de desagregação, total dissolvido após 5 minutos (T_{5min}) e teor de ibuprofeno dos comprimidos dos 8 lotes produzidos.

LOTE	TEMPO DE DESAGREGAÇÃO (MINUTOS)	T_{5min} (%)	TEOR (%)
1	1,600	88,12	110,43
2	17,37	42,01	102,45
3	0,610	77,02	101,54
4	0,410	85,59	102,44
5	87,87	8,490	101,50
6	0,770	88,12	103,67
7	153,5	6,070	111,46
8	32,04	20,56	112,93

Na **Tabela 8**, são apresentados, além do total dissolvido em 5 minutos (T_{5min}), o total dissolvido em 15 minutos (T_{15min}) e 30 minutos (T_{30min}).

Tabela 8 : Total dissolvido de ibuprofeno após 5 minutos (T_{5min}), após 15 minutos (T_{15min}) e após 30 minutos (T_{30min}).

LOTE	T_{5MIN} (%)	T_{15MIN} (%)	T_{30MIN} (%)
1	88,45	97,10	101,59
2	42,01	88,94	98,650
3	77,02	90,00	92,440
4	85,59	94,89	97,019
5	8,496	24,87	39,237
6	88,12	103,38	105,83
7	6,077	13,429	24,447
8	20,56	52,218	95,387

No **gráfico 1** pode ser visualizado o perfil de dissolução comparativo dos comprimidos dos 8 lotes produzidos.

Gráfico 1 : Perfil de dissolução dos comprimidos dos 8 lotes.

5.1.5. RELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS RESPOSTAS:

Na figura 6 são confrontadas, graficamente, os resultados das análises realizadas, e assim demonstradas as relações entre estas.

Nos gráficos 2, 3, 4 e 5 são apresentadas, respectivamente, as relações entre desagregação e dissolução, entre friabilidade e desagregação, friabilidade e dissolução e entre dureza e friabilidade. Os valores de desagregação foram logaritmados, em função da grande dispersão dos valores obtidos (de 0,41 a 153,50 minutos).

Figura 6 : Diagramas de dispersão
das variáveis respostas
consideradas 2 a 2. Y1=dureza;
Y2=friabilidade; Y3=desagregação;
Y4=total dissolvido após 5 minutos

Gráfico 2 : Relação desagregação X dissolução obtida nas formulações estudadas.

Gráfico 3 : Relação friabilidade X desagregação obtida nas formulações estudadas.

Gráfico 4 : Relação friabilidade X dissolução obtida nas formulações estudadas.

Gráfico 5 : Relação dureza X friabilidade obtida nas formulações estudadas.

5.1.6. ANÁLISE EXPLORATÓRIA:

Na **figura 7**, é apresentado o gráfico multivariado ideal, ou seja, o gráfico que representaria uma formulação com características de friabilidade, dureza, desagregação e dissolução ideais. Na **figura 8** são apresentados os gráficos multivariados correspondentes aos 8 lotes produzidos.

Figura 7 : Gráfico multivariado ideal (teórico) para valores de friabilidade, desagregação, total dissolvido em 5 minutos (T_{5min}) e dureza.

7

8

4

5

6

1

2

3

Figura 8 : Gráficos multivariados representativos das 8 formulações produzidas.

5.1.7. ESTUDO DOS EFEITOS:

Na **tabela 9** encontram-se os diversos fatores e interações entre estes fatores que, após serem submetidos à análise pelo programa STATGRAFICS, foram considerados como significativos, ou seja, realmente interferem nos resultados dos testes (respostas).

Tabela 9 : Efeitos e interações significativos obtidos pela análise exploratória, em programa STATGRAFICS.

RESPOSTA	CONSTANTE	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	R ²
DUREZA(Y1)	34,7125	-	-5,645	-	-	-2,37	0,9102
FRIABILIDADE(Y2)	1,27625	0,5462 5	0,99125	-	0,55625	-	0,8735
DESAGREGAÇÃO(Y3)	1,83175	-	-2,126068	-	-	-	0,9463
DISSOLUÇÃO(Y4)*	52,0387	-	32,75625	-	-	-	0,9443

* Em relação ao total dissolvido em 5 minutos (T5_{min})

PARTE II:
ENSAIO DE ESTABILIDADE FISICA DAS FORMULAÇÕES

5.2.1. ASPECTO:

5.2.1.1. COMPRIMIDOS SUBMETIDOS A TEMPERATURA AMBIENTE:

Os comprimidos mantidos à temperatura ambiente não exibiram, aparentemente, nenhuma alteração em suas características apresentadas à superfície, após 30 e 60 dias.

5.2.1.2. COMPRIMIDOS SUBMETIDOS A TEMPERATURA DE 37 °C (ESTUFA):

Para estes comprimidos, mantidos por 30 e 60 dias em estufa à 37 °C, também não foi detectada nenhuma alteração em relação ao aspecto externo.

5.2.1.3. COMPRIMIDOS SUBMETIDOS A TEMPERATURA DE 50 °C (ESTUFA):

Os comprimidos armazenados à esta temperatura manifestaram uma acentuada alteração em suas características. Todas as formulações, decorridos 30 ou 60 dias, apresentavam intenso odor desagradável.

Os comprimidos dos lotes 2, 5 e 7 não resistiram à esta temperatura. Para estes comprimidos, à 30 dias já era observada na placa apenas uma massa sólida, esbranquiçada, com forte odor desagradável. Os comprimidos dos lotes 1, 4 e 8, embora tivessem resistido à 30 dias, não foram capazes de manterem sua forma

original decorridos 60 dias, apresentando-se como uma massa sólida sobre a placa, com forte odor desagradável.

Verificou-se, também, que, em maior ou menor grau, os comprimidos de todos os lotes apresentavam certa tendencia em aderirem uns aos outros e à placa de Petri na qual foram armazenados. Todos os comprimidos apresentaram, já à 30 dias, superficie bastante irregular, porosa e com manchas esbranquiçadas.

5.2.2. PESO MÉDIO, ESPESSURA, DIAMETRO, FRIABILIDADE, DUREZA E DESAGREGAÇÃO DOS COMPRIMIDOS:

Os resultados destas análises, à 30 e 60 dias de armazenamento, além dos valores iniciais para os lotes, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8, encontram-se, respectivamente, nas tabelas 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 e 17.

Tabela 10 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 1, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIAMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,429	2,756	11,988	1,72	31,47	1,6
30	3,4933	2,752	11,969	0,67	28,51	4,07
60	3,4943	2,712	11,970	1,16	29,38	4,66
37 °C (ESTUFA)						
30	3,4720	2,693	11,957	1,50	25,52	5,24
60	3,4634	2,747	11,975	1,49	34,69	5,28
50 °C (ESTUFA)						
30	3,508	2,969	12,025	0,42	34,63	4,22
60	-	-	-	-	-	-

Tabela 11 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 2, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIAMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,4830	2,806	11,983	0,37	43,94	17,37
30	3,5714	2,866	11,950	0,26	40,97	14,90
60	3,4298	2,884	11,969	0,26	41,80	14,25
37 °C (ESTUFA)						
30	3,4760	2,850	11,948	0,12	43,07	21,10
60	3,5000	2,826	11,957	0,25	39,40	18,44

Tabela 12 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 3, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIAMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,5600	2,807	11,994	2,95	26,23	0,61
30	3,5696	2,780	11,975	0,40	28,58	1,01
60	3,5802	2,778	11,976	0,41	27,90	0,58
37 °C (ESTUFA)						
30	3,5820	2,786	11,981	0,50	27,53	0,68
60	3,5656	2,785	11,985	0,36	27,57	0,75
50 °C (ESTUFA)						
30	3,5500	2,959	12,149	0,27	21,11	0,75
60	3,5670	3,142	12,355-	-	17,70	1,89

Tabela 13 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 4, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIÂMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,5770	2,814	11,988	3,79	31,86	0,41
30	3,5690	2,855	11,972	2,43	30,38	0,52
60	3,6521	2,856	11,972	2,60	29,98	0,47
37 °C (ESTUFA)						
30	3,5730	2,861	11,971	0,69	34,16	0,43
60	3,5608	2,853	11,985	2,40	32,74	0,51
50 °C (ESTUFA)						
30	3,398	3,114	12,060	3,60	25,03	1,42
60	-	-	-	-	-	-

Tabela 14 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 5, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIAMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,5260	2,798	11,966	0,18	44,51	87,870
30	3,5077	2,772	11,959	0,18	43,31	87,620
60	3,4927	2,775	11,970	0,14	44,14	87,200
37 °C (ESTUFA)						
30	3,5240	2,777	11,943	0,09	48,16	101,80
60	3,5409	2,789	11,967	0,23	46,79	74,600

Tabela 15 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 6, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIAMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,4620	2,675	11,960	0,61	26,71	0,77
30	3,4970	2,717	11,951	0,36	23,95	0,84
60	3,5033	2,720	11,958	0,28	26,65	0,86
37 °C (ESTUFA)						
30	3,4330	2,712	11,954	0,30	30,58	1,41
60	3,4543	2,717	11,974	0,31	21,78	1,50
50 °C (ESTUFA)						
30	3,4620	2,949	12,144	0,95	29,42	1,65
60	3,4198	3,195	12,152	2,18	15,23	0,60

Tabela 16 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 7, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIAMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,5200	2,692	11,952	0,34	32,49	153,50
30	3,5221	2,801	11,964	0,18	42,18	153,20
60	3,5217	2,719	11,950	0,23	38,99	154,80
37 °C (ESTUFA)						
30	3,4660	2,753	11,935	0,18	39,41	133,50
60	3,4717	2,749	11,972	0,25	36,85	135,00

Tabela 17 : Resultados das análises de peso médio (PM), espessura, diâmetro, friabilidade, dureza e tempo de desagregação dos comprimidos do lote 8, submetidos à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, por 30 e 60 dias.

DIAS	PM (g)	ESPESSURA (mm)	DIAMETRO (mm)	FRIABILIDADE (%)	DUREZA (N)	DESAGREGAÇÃO (min)
TEMPERATURA AMBIENTE						
0	3,5360	2,698	11,960	0,25	40,49	32,04
30	3,5186	2,734	11,969	0,24	45,27	36,11
60	3,5206	2,718	11,969	0,24	46,30	38,66
37 °C (ESTUFA)						
30	3,5120	2,726	11,949	0,20	41,14	32,70
60	3,5271	2,756	12,027	0,30	38,21	39,25
50 °C (ESTUFA)						
30	3,4900	2,753	12,04	0,46	37,55	44,75
60	-	-	-	-	-	-

Nas figuras 9, 10 e 11, são comparados, respectivamente, os ensaios de friabilidade, dureza e desagregação, realizados após 30 e 60 dias de armazenamento, à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, nos 8 lotes produzidos.

Figura 9 : Comportamento dos diferentes lotes em relação à friabilidade, após 30 e 60 dias à temp. ambiente, 37 °C e 50 °C.

Figura 10 : Comportamento dos diferentes lotes em relação à dureza, após 30 e 60 dias à temp. ambiente, 37 °C e 50 °C.

Figura 11 : Comportamento dos diferentes lotes em relação ao tempo de desagregação, após 30 e 60 dias à temp. ambiente, 37 °C e 50 °C.

CAPITULO VI : DISCUSSAO

Os resultados obtidos são aqui analisados e comentados, fornecendo-se subsidios para as conclusões finais deste trabalho.

O ibuprofeno, um antiinflamatório não-esteroidal, com propriedades analgésicas e antipiréticas, não é apresentado no Brasil na forma de comprimidos de 200 mg, como é corrente na Europa e EUA. Além disto, a baixa solubilidade do fármaco em meio aquoso pode ocasionar problemas de dissolução em suas formas farmacêuticas sólidas.

O objetivo principal deste trabalho é estabelecer uma formulação de comprimidos de ibuprofeno 200 mg que, entre outras características, apresente um adequado perfil de dissolução.

Utilizando-se um projeto fatorial fracionado ($1/4$ de 2^5) foram obtidas e testadas 8 formulações, a partir dos seguintes excipientes: amido, goma de amido X polivinilpirrolidona, mistura amido/explosol X mistura amido/celulose microcristalina, talco e estearato de magnésio.

Com relação às formulações, pode-se dizer que o aparecimento de comprimidos marcados nos lotes 1, 2 e 4, inviabiliza a produção destes, considerando-se que a estética é um requisito importante em qualquer forma farmacêutica.

Todos os lotes produzidos apresentaram baixa variação de peso durante o processo de compressão, e os desvios padrões obtidos foram, para todas as formulações, muito baixos (tabela 5).

Os resultados obtidos para diâmetro e espessura também não registraram grandes variações (tabela 6). Estes resultados são previsíveis, principalmente em relação ao diâmetro dos comprimidos, visto que este é determinado pela matriz utilizada durante a compressão.

No ensaio de friabilidade, os lotes 1, 3 e 4 apresentaram valores elevados, respectivamente 1,72, 2,95 e 3,79 (tabela 6). Estes resultados indicam que estas formulações devem ser descartadas.

Com relação à desagregação e dissolução dos comprimidos, foram registrados valores bastante definidos para cada formulação, tendo estas, individualmente, apresentado valores totalmente diferentes entre si (tabela 7). Assim, o menor tempo de desagregação obtido foi para o lote 4 (0,41 minutos), e o valor mais elevado, para o lote 7 (153,5 minutos). No ensaio de dissolução, considerando-se o total dissolvido em 5 minutos (T_{5min}), o maior valor foi atingido pelos lotes 1 e 6, ambos com 88,12% dissolvidos e o menor valor, para o lote 7, com apenas 6,07% dissolvidos.

Examinando-se a tabela 8, onde são comparados os totais dissolvidos após 5 minutos (T_{5min}), 15 minutos (T_{15min}) e após 30 minutos (T_{30min}), é possível avaliar mais detalhadamente o perfil de dissolução das formulações. Observa-se o seguinte: à 30 minutos, com exceção dos lotes 5 e 7, todos os demais

apresentaram um elevado percentual de dissolução, muito semelhante aos valores obtidos aos 15 minutos. Porém, estes diferem bastante dos valores obtidos à 5 minutos, principalmente para os lotes 2 e 8. Então, avaliando-se apenas o total dissolvido em 30 minutos, pode-se dizer que, excetuando-se os lotes 5 e 7, todos os outros lotes seriam razoavelmente semelhantes. De fato, observando-se o **gráfico 1**, onde são mostrados os perfis de dissolução de todas as formulações, evidencia-se que o comportamento destas, em relação à dissolução é bastante diferente, e que o lote 6 é o que apresenta o perfil mais adequado, em comparação às outras formulações.

A relação entre as variáveis respostas, demonstradas pela **figura 6**, estabeleceu analogia entre os seguintes ensaios:

. DESAGREGAÇÃO E DISSOLUÇÃO (Y3 e Y4): Quanto menor a desagregação, maior o total dissolvido em 5 minutos (**gráfico 2**).

. FRIABILIDADE E DESAGREGAÇÃO (Y2 E Y3): Quanto menor a friabilidade, maior o tempo de desagregação dos comprimidos (**gráfico 3**)

. FRIABILIDADE E DISSOLUÇÃO (Y2 e Y4): Quanto maior a friabilidade, até um certo valor (aproximadamente 1), maior o total dissolvido do fármaco em 5 minutos. Valores mais elevados de friabilidade não causaram interferência significativa no ensaio de dissolução (**gráfico 4**).

. DUREZA E FRIABILIDADE (Y1 e Y2): A friabilidade apresentou valores mais elevados para valores de dureza até aproximadamente 30. Acima deste valor, a friabilidade apresentou queda brusca, atingindo-se um patamar em níveis baixos (**gráfico 5**).

Na explicação da causa destas relações, não se pode deixar de considerar aspectos relativos à formulação. Na relação friabilidade X desagregação e friabilidade X dissolução, nota-se que valores maiores de friabilidade favoreceram a desagregação e a dissolução dos comprimidos. Porém, estes valores menores de friabilidade estiveram relacionados com o uso da goma de amido como aglutinante. A mesma analogia pode ser estendida à relação dureza X friabilidade.

A relação desagregação X dissolução é óbvia. A **figura 1** ilustra claramente esta relação. Se o comprimido desagrega-se mais rapidamente, a dissolução evidentemente será maior.

A análise exploratória das formulações produzidas (**figuras 7 e 8**), indica que as formulações 1 e 6 são as mais adequadas do ponto de vista dos parâmetros evidenciados no gráfico multivariado. Porém, em relação à formulação 1, devem ser considerados os seguintes aspectos: (1) a friabilidade apresentada pela formulação - 1,72% -. Isto ocasionou um ligeiro deslocamento do eixo superior no gráfico multivariado, que corresponde aos valores de friabilidade. (2) a formulação

apresentou problemas relativos ao seu aspecto, com o surgimento de comprimidos marcados.

O estudo dos efeitos, obtido a partir do programa STATGRAFICS, possibilitou que se estabelecesse quais os fatores que influenciaram cada variável resposta (tabela 9). É possível, a partir dos dados fornecidos, obter equações que descrevem os efeitos de cada fator, nas diversas formulações. Tem-se então:

$$. \text{ DUREZA: } Y_1 = 34,7125 - 5,645(X_2) - 2,37(X_5)$$

$$. \text{ FRIABILIDADE: } Y_2 = 1,27625 + 0,54625(X_1) + 0,99125(X_2) + 0,55625(X_4)$$

$$. \text{ DESAGREGAÇÃO: } Y_3 = 1,83175 - 2,126068(X_2)$$

$$. \text{ DISSOLUÇÃO: } Y_4 = 52,0387 + 32,75625(X_2)$$

Estas equações, então, podem ser interpretadas da seguinte maneira, utilizando-se a dureza (Y_1) como exemplo: esta variável-resposta (dureza) é influenciada pelos fatores X_2 (aglutinante) e X_5 (estearato de magnésio). Os sinais negativos significam que quanto menor o fator, maior será a resposta, ou seja, no caso do fator X_2 , quando utilizou-se o nível "-" (polivinilpirrolidona), obteve-se valores mais elevados de dureza e para o fator X_5 , um nível "-" (3 mg) proporcionou, também, valores mais elevados de dureza.

Estendendo-se a interpretação aos outros fatores, verificou-se que a friabilidade (Y_2) foi influenciada pela quantidade de amido (X_1), pelo aglutinante utilizado (X_2) e pela

quantidade de talco (X_4) presentes na formulação. Quando utilizou-se o nível "+" de amido (35 mg), a friabilidade foi maior. No caso do aglutinante, o nível "+" (goma de amido) proporcionou valores de friabilidade mais elevados, e, para o talco, o nível "+" (7 mg) também proporcionou valores mais elevados neste ensaio. A desagregação (Y_3) sofreu influência da quantidade de amido (X_1) presente na formulação, sendo que um nível "-" de amido proporcionou valores mais elevados do tempo de desagregação.

O ensaio de dissolução, expresso em relação ao total dissolvido após 5 minutos (T_{5min}), foi influenciado pelo tipo de aglutinante utilizado. O nível "+" (goma de amido), proporcionou valores mais elevados de T_{5min} .

Durante a avaliação da estabilidade física das formulações, foram verificadas as transformações ocorridas nestas, e a simples observação do aspecto externo dos comprimidos, por si só é bastante interessante. Nota-se que os comprimidos mantidos à temperatura ambiente e à 37 °C não sofreram transformações aparentes.

Porém, à 50 °C, as transformações ocorridas foram, com relação ao aspecto, bastante visíveis. Os comprimidos dos lotes 2, 5 e 7 não resistiram à esta temperatura, e os comprimidos dos lotes 1, 4 e 8 resistiram apenas à 30 dias, e não à 60 dias.

Apenas alguns dos comprimidos do lote 3 resistiram à esta temperatura, por 60 dias, porém, em número insuficiente para a realização de todas as análises. O lote 6 foi o único em que os comprimidos resistiram à esta temperatura, durante 30 e 60 dias, porém com aspecto também bastante alterado.

HELMAN & DALESIO (1971), em relação à este tipo de comportamento de comprimidos submetidos ao teste de envelhecimento, citam: "Durante o período de envelhecimento, o aspecto dos comprimidos pode permanecer sem alterações, à uma dada temperatura, por exemplo 40 °C, e se tornarem inaceitáveis à 50 °C, por apresentarem manchas, diminuição da dureza, etc. Isto não significa que se deve deixar de lado a fórmula ou o procedimento de elaboração, pois não necessariamente o que ocorre à 50 °C deve ocorrer à 40 °C; às vezes pode ocorrer a fusão de um ou mais integrantes da formulação e esta ser a causa da diminuição da dureza. Existem comprimidos que se rompem ou aumentam de tamanho à temperaturas elevadas porém, permanecem sem mudanças à temperatura ambiente."

Portanto, esta grande diferença no comportamento das formulações não implica na sua inutilização. A temperatura de 50 °C parece, então, não ser adequada para o ensaio de envelhecimento de comprimidos de ibuprofeno. Porém, uma observação importante pode ser feita: os lotes que não resistiram à esta temperatura (lotes 2, 5 e 7) foram granulados com polivinilpirrolidona. Considerando-se, também, que os comprimidos

produzidos com este polímero foram aqueles nos quais o tempo de desagregação apresentaram valores mais elevados, é possível suscitar a hipótese de que pode haver algum tipo de interação do ibuprofeno com este excipiente, pelo menos nas condições aqui utilizadas. Os trabalhos de HIGUCHI et alii (1954a, 1954b), relatando várias interações de polivinilpirrolidona com outros fármacos, reforça esta hipótese.

No entanto, NESIC et alii (1990), num estudo de sistemas polivinilpirrolidona-ibuprofeno, relata que o polímero é capaz de diminuir o tempo de desagregação do ibuprofeno quando adicionado diretamente sobre o fármaco, além de melhorar a dureza dos comprimidos.

Então, esta interação aqui encontrada merece ser melhor estudada e elucidada, o que servirá de base para planos futuros.

As transformações físicas anotadas para a friabilidade (figura 9), dureza (figura 10) e desagregação (figura 11) dos comprimidos, durante o ensaio de envelhecimento, não parecem indicar transformações muito profundas.

No ensaio de friabilidade, a tendência registrada foi da aproximação dos valores, à 60 dias, e de maneira também genérica, os valores estiveram abaixo do valor inicial (figura 9).

Para a dureza, em quase todas as análises, observa-se uma tendência da inversão do comportamento dos comprimidos de 30 para 60 dias. Ou seja, até 30 dias, se o comportamento dos comprimidos era uma tendência à valores mais elevados de dureza, à 60 dias havia uma tendência de queda destes valores (figura 10)

Em relação ao tempo de desagregação, observa-se que, na maioria dos casos, houve uma tendência, após o armazenamento, de elevação dos valores inicialmente encontrados (figura 11).

Para a grande maioria dos casos, as relações friabilidade X desagregação e friabilidade X dureza foram respeitadas após o armazenamento.

CAPITULO VII : CONCLUSÕES

Neste capítulo final são apresentadas, sob a forma de tópicos, as conclusões essenciais a partir dos resultados aqui obtidos.

As principais conclusões oriundas deste trabalho podem ser assim enumeradas:

1. Dentre as formulações testadas, a correspondente ao lote 6 parece ter sido a mais adequada, considerando-se os aspectos aqui estudados. Esta formulação é constituída por: ibuprofeno - 200; amido - 47; lactose - 72; celulose microcristalina - 23; estearato de magnésio - 8.
2. A formulação correspondente ao lote 6, em relação ao ensaio de dissolução aqui executado, mostrou-se apropriada. A formulação em questão não apenas apresentou o melhor perfil de dissolução, como também, o ensaio de desagregação demonstrou ser esta, capaz de liberar muito rapidamente o princípio ativo nela contido.
3. Com o auxílio do programa STATGRAFICS, foi possível estabelecer quais fatores influenciaram os diversos parâmetros estudados. A dureza apresentou valores mais elevados com o uso da polivinilpirrolidona (aglutinante) e com quantidade mais elevada de estearato de magnésio. A friabilidade dos comprimidos foi maior com quantidades mais elevadas do diluente (amido), na presença de talco e com o uso da goma de amido como aglutinante. O tempo de desagregação e a dissolução dos comprimidos foram influenciados pelo tipo de aglutinante utilizado, sendo obtidos resultados mais satisfatórios nestes ensaios com o uso da goma de amido.

4. Foram estabelecidas, para as formulações estudadas, similitudes entre a desagregação e a dissolução, friabilidade e desagregação, friabilidade e dissolução e entre a dureza e a friabilidade dos comprimidos.
5. No ensaio de estabilidade física das formulações, evidenciou-se que estas não sofrem transformações radicais à temperatura ambiente e à 37 °C, durante um período de 60 dias.
6. O armazenamento à 50 °C dos comprimidos das oito formulações produzidas, mostrou-se inadequado para o estudo das transformações físicas decorrentes da ação do envelhecimento sobre estas. Porém, constatou-se que, nas formulações em que a polivinilpirrolidona foi utilizada como aglutinante, ocorreram as transformações mais significativas.
7. O comportamento, à 50 °C, das formulações nas quais foi utilizada a polivinilpirrolidona como aglutinante e o fato de que estas mesmas formulações apresentaram tempos mais elevados de desagregação, parecem indicar uma interação entre este excipiente e o ibuprofeno, pelo menos nos sistemas estudados. Esta aparente interação, que se mostrou indesejável, deverá ser objeto de investigações futuras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

São ordenadas, em ordem alfabética, as publicações citadas neste trabalho, estando estas de acordo com a norma NBR 6023/89 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos estão de acordo com o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI), 1990.

01. ADAMS, S.S. , CLIFFE, E.E. , LESSEL, B. , NICHOLSON, J.S.
Some biological properties of 2-(4-isobutylphenyl)-
propionic acid. J. Pharm. Sci., Washington, v.56, n.12,
p.1686, 1967.
02. ADAMS, S.S. , CLIFFE, E.E. , LESSEL, B. , NICHOLSON, J.S.
Some biological properties of ibufenac, a new anti-
rheumatic drug. Nature, London, v.200, n. 4903, p.271-273,
1963.
03. ADAMS, S.S. Ibuprofen: alcune caratteristiche di laboratorio.
Minerva Med., Turin, v.64, p.2395, 1973.
04. ALAM, A.S. , PARROT, E.L. Effect of aging on some physical
properties of hydrochlorothiazide tablets. J. Pharm.
Sci., Washington, v.60, n.2, p.263-266, 1971.
05. ALTMAN, R.D. Review of ibuprofen for osteoarthritis. Am. J.
Med., New York, v.77, n.1A, p.10-18, 1984.
06. AULTON, M.E. , TRAVERS, D.N. , WHITE, P.J.P. Strain recovery
of compacts on extended storage. J. Pharm. Pharmacol.,
London, v.25, suppl., p.79P-86P, 1973.
07. BANKER, G. , ANDERSON, N.R. Tablets. In: LACHMAN, L.,
LIEBERMAN, H.A. , KANIG, J.L., eds. The theory and practice
of industrial pharmacy. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.
p.293-345.
08. BANKER, G.S. , PECK, G.E. , BAILEY, G. Tablet formulation and
design. In: LIEBERMAN, H.A. , LACHMAN, L. eds.
Pharmaceutical dosage forms: tablets. New York: Marcel
Dekker, 1980. v.1, p.72-86.
09. BARRY, B.W. Transdermal drug delivery. In: JOHNSON, P. ,
LLOYD-JONES, J.G. , eds. Drug delivery systems:
fundamentals and techniques. Chichester: Ellis Horwood,
1987. p.200-223.
10. BENNETT, C.A. , FRANKLIN, N.L. Statistical analysis in
chemistry and the chemical industry. New York: John Wiley ,
1954. p.493-515.

11. BOLTON, S. Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications. New York: Marcel Dekker , 1984. p.421-452, 258-279.
12. BOLTON, S. Factorial designs in pharmaceutical stability studies. J. Pharm. Sci., Washington, v.72, n.1, p.362-366, 1983.
13. BONNEY, S.L. , NORTHINGTON, R.S. , HEDRICH, D.A. , WALKER, B.R. Renal safety of two analgesics used over the counter: ibuprofen and aspirin. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, v.40, n.4, p.373-377, 1986.
14. BRAMANTI, G. , MAZZI, G. , MURA, P. , PINZAUTI, S. , LA PORTA, E. , PAPINI, P. Studio *IN VITRO* sulla velocità di assorbimento intestinale di farmaci poco solubili con diversa granulometria. Boll. Chim. Farm., Milan, v.119, p.267-274, 1980.
15. BRITISH pharmacopoeia 1988. London: Her Majesty's Stationery Office, 1988. p.307.
16. BROOKS, C.D. , SCHLAGEL, C.A. , SEKHAR, N.C. , SOBOTA, J.T. Tolerance and pharmacology of ibuprofen. Curr. Ther. Res., Tenafly, v.15, p.180-190, 1973.
17. BUSSON, M. Update on ibuprofen: review article. J. Int. Med. Res., Northampton, v.14, p.53-62, 1986.
18. CARCAMO, E. C. Cinética de disolución de medicamentos. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. 102 p.
19. CESCHEL, G.C., DUNCAN, S., DALL'OLIO, G., LUPO, C. , GIANI, C. Valutazione "in vitro" della biodisponibilità nelle formulazioni solide per os. Boll. Chim. Farm., Milano, v.112, p.645-664, 1973.
20. CHIARINI, A. , TARTARINI, A. , FINI, A. pH-solubility relationship and partition coefficients for some anti-inflammatory arylaliphatic acids. Arch. Pharm., Weinheim, v.317, n.84, p.268-273, 1984.

21. CHOW, D.D. , KARARA, A.H. Characterization, dissolution and bioavailability in rats of ibuprofen - β -cyclodextrin complex system. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.28, n.2-3, p.95-101, 1986.
22. CID, E. , JAMINET, F. Influence des adjuvants sur la vitesse de dissolution et la stabilité de l'acide acétylsalicylique dans les comprimés. I. Effets de quelques agents disintégrants. J. Pharm. Belg., v.26, n.1, p.38-48. 1971.
23. CLARKE'S isolation and identification of drugs. 2.ed. London: Pharmaceutical Press, 1986. p.677.
24. COCHRAN, W.G. , COX, G.M. Experimental designs. 2 ed. New York: John Wiley , 1957. p.244-276.
25. COOPER, B.F. , BRECHT, E.A. Surfactants in tablets to improve desintegration. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., Washington, v.46, n.9, p.520-524, 1957.
26. COOPER, S.A. Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. Am. J. Med. New York, v.77, n.1A, p.70-77, 1984.
27. CORSON, S.L. , BOLOGNESE, R.J. Ibuprofen therapy for dysmenorrhea. J. Reprod. Med., Chicago, v.20, n.5, p.246-252, 1978.
28. DAVIS, S.S. Scientific principles in design of drug dosage formulations. Br. Med. J., London, v.1, p.102- 106, 1972.
29. DASH, B.H. , BLANK, R.G. , SCHACHTEL, B.P. , SMITH, A.J. Ibuprofen tablets: dissolution versus bioavailability. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.11, p.1629-1645, 1988. Apud: Int. Pharm. Abstr., Bethesda, v.26, n.13, abstr. n. 2607688, 1989.
30. DAWOOD, M.Y. Ibuprofen and dysmenorrhea. Am. J. Med., New York, v.77, n.1A, p.87-94, 1984.
31. DICCIONARIO de especialidades farmacêuticas (DEF). 19.ed. Rio de Janeiro: Publicações Médicas, 1990/1991. 583 p.

32. DIONNE, R.A. , CAMPBELL, R.A. , COOPER, S.A. , HALL, D.L. , BUCKINGHAM , B. Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparisom to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. J. Clin. Pharmacol., v.23, p.37-43, 1983.
33. DONDONI, A. , DALL'OCCO, T. , FANTIN, G. , MEDICI, A. PEDRINI, P. , ROSSETTI, V. Studies on the actual and potential impurities in ibuprofen. Farmaco Ed. Prat., Pavia, v.41, n.7, p.237-244, 1986.
34. DRUG evaluations annual 1991. Milwaukee: American Medical Association. 1991. p.112.
35. DRUGDEX (R) system - drug evaluation monographs. In: MICROMEDEX CCIS - Computerized Clinical Information System (R), v.73, 1992. [CD-Rom].
36. DUCKWORTH, W. E. Statistical techniques in technological research: an aid to research productivity. London: Methuen, 1968. p.60-87, 96-112.
37. FARMACOPÉIA brasileira 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt 1.
38. ERTEL, K.D. , HEASLEY, R.A. , KOEGEL, C. , CHAKRABARTI, A. , CAESTENSEN, J.T. Determination of ibuprofen vapor pressure at temperatures of pharmaceutical interest. J. Pharm. Sci., Washington, v.79, n.6, p.552, 1990.
39. FINI, A. , ZECCHI, V. , RODRIGUEZ, L. , TARTARINI, A. Solubility-dissolution relationship for ibuprofen, fenbufen and their sodium salts in acid medium. Pharm. Acta Helv., Bern, v.59, n.4, p.106-108, 1984.
40. FINI, A. , ZECCHI, V. , TARTARINI, A. Dissolution profiles of NSAID carboxylic acids and their salts with different counter ions. Pharm. Acta Helv., Bern, v.60, n.2, p.58-62, 1985.
41. FLORENCE, A.T. , HALBERT, G.W. Formulation . In: HANSCH, C. , SAMMES, P.G. , TAYLOR, J.B., eds. Comprehensive medicinal chemistry. The rational designs, mechanistic study & therapeutic application of chemical compounds. Oxford: Pergamon Press, 1990. v.5, p.580.

42. FLOWER, R.J. Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. Pharmacol. Rev., Baltimore, v.26, n.1, p.33-67, 1974.
43. FLOWER, R.J. Prostaglandins and related compounds. In: VANE, J.R. , FERREIRA, S.H, eds. Anti-inflammatory drugs. Berlin: Springer-Verlag, 1979. p.374-422. [Handbook of Experimental Pharmacology, v.50, pt.1.]
44. FLOWER, R.J. , MONCADA, S. , VANE, J. R. Substâncias antiinflamatórias e analgésicas-antipiréticas; drogas empregadas no tratamento da gota. In: GILMAN, A.G. , GOODMAN, L.S. , RALL, T.W. , MURAD, F, eds. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987. p.443-469.
45. FORBES, J.A. , BEAVER, W.T. , JONES, K.F. , KEHM, C.J. , SMITH, W.K., GONGLOFF, C.M. , ZELEZNOCK, J.R. , SMITH, J.W. Effect of caffeine on ibuprofen analgesia in postoperative oral surgery pain. Clin. Pharmacol. Ther., St. Louis, v.49, n.6., p.674-684, 1991.
46. FREISE, J. , MAGERSTEDT, D. How does liposome entrapment change the pharmacokinetics of drugs. General considerations and results with methotrexate and cisplatin. In: SCHMIDT, K.H., ed. Liposomes as drug carriers. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1986. p.182-210. [Symposium on Liposomes as Drug Carriers, 1985].
47. GADERTON, D. , HADGRAFT, J.W. , RISPIN, W.T. , THOMPSON, A.G. The break-up and dissolution of phenindione tablets. Pharm. Acta Helv., Bern, v.42, n.3, p.152-162, 1967.
48. GIBALDI, M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. p.40-60, 65-79.
49. GILLESPIE, W.R. , DiSANTO, A.R. , MONOVICH, R.E. , ALBERT, K.S. Relative bioavailability of commercial available ibuprofen oral dosage forms in humans. J. Pharm. Sci., Washington, v.71, n.9, p.1034-1038, 1982.

50. GORDON, R. E. , ROSANSKE, T.W. , FORNNER, D.E. , ANDERSON, N.R. , BANKER, G.S. Granulation technology and tablet characterization. In: LIEBERMAN, H.A. , LACHMAN, L. , SCHWARTZ, J.B., eds. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2. p.333.
51. GRYGLEWSKI, R.J. Screening and assessment of the potency of anti-inflammatory drugs in vitro. In: VANE, J.R. , FERREIRA, S.H, eds. Anti-inflammatory drugs. Berlin: Springer-Verlag, 1979. p.15. [Handbook of Experimental Pharmacology, v.50, pt.2.]
52. HANDBOOK of nonprescription drugs. 8 ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1986. p.201-203.
53. HANNULA, A. , MARVOLA, M. , AHO, E . Release of ibuprofen from hard gelatin capsule formulations. Effect of sodium bicarbonate as a desintegrant. Acta Pharm. Fenn., Helsinki, v.98, p. 131-134, 1989a.
54. HANNULA, A. , MARVOLA, M. , JONS, M. Release of ibuprofen from hard gelatin capsule formulations. Effect of modern disintegrants. Acta Pharm. Fenn. Helsinki, v.98, p.189-196, 1989b.
55. HANNULA, A. , MARVOLA, M. , KOPRA, T. Release of ibuprofen from hard gelatin capsule formulations. Effect of various additives and filling method. Acta Pharm. Fenn., Helsinki, v.98, p.11-20, 1989c.
56. HELMAN, A. , DALESIO, G.N. Prediccion de la estabilidad de drogas y medicamentos. Buenos Aires: CAEME, 1971. p.131-132.
57. HIGUCHI T. , ELOWE N. L. , BUSSE W. L. The Physics of tablet compression V. Studies on aspirin, lactose , lactose-aspirin, and sulfadiazine tablets. J. Am. Pharm. Assoc. Sci Ed., Washington, v.43, n.11 , p.685-689, 1954.

58. HIGUCHI, T. , KURAMOTO, R . Study of possible complex formation between macromolecules and certain pharmaceuticals. I. Polyvinylpyrrolidone with sulfathiazole, procaine hydrochloride, sodium salicylate, benzil penicillin, chloramphenicol, mandelic acid, caffeine, theophylline, and cortisone. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., Washington, v.43, n.7, p.393-397, 1954a.
59. HIGUCHI, T. , KURAMOTO, R . Study of possible complex formation between macromolecules and certain pharmaceuticals. II. Polyvinylpyrrolidone with p-amonobenzoic acid, aminopyrine, benzoic acid, salicylic acid, p-hycloxybenzoic acid, m-hydroxybenzoic acid, citric acid, and phenobarbital. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., Washington, v.43, n.7, p.398-401, 1954b.
60. HIGUCHI, W.I. , LAU, P.K. , HIGUCHI, T. , SHELL, J.W. Polymorphism and drug availability. Solubility relationships in the methylprednisolone system. J. Pharm. Sci., Washington, v.52, n.2, p.150-153, 1963.
61. HIGUCHI T. , RAO A. N. , BUSSE W. L. , SWINTOSKY V. J. The Physics of tablet. II. The influence of degree of compression on properties of tablets. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., Washington, v.42, n.4 , p.194-200, 1953.
62. IMAI, T. , KIMURA, S. , IIJIMA, T. , MIYOSHI, T. , UENO, M. , OTAGIRI, M. Rapidly absorbed solid oral formulations of ibuprofen using water-soluble gelatin. J. Pharm. Pharmacol., London, v.42, n.9, p.615-619, 1990.
63. INFORMACION de medicamentos . Madrid, Ministério de Sanidad y Consumo de Spana, 1989, v.2
64. INTERNACIONAL pharmacopoeia 3. ed. Genebra: World Health Organization, 1981. v.2, p.151-153.
65. ITIOLA, O.A. , PIPEL, N. Studies on metronidazole tablet formulations. J. Pharm. Pharmacol., London, v.38, n.2, p.81-86, 1986.

66. JACOB, J.T. , PLEIN E.M. Factors affecting dissolution rate of medicaments from tablets II. Effect of binder concentration, tablet hardness, and storage conditions on the dissolution rate of phenobarbital from tablets. J. Pharm. Sci., Washington, v.57, n.5, p.802-805, 1968.
67. JASINI, M.K. , DOWNIE, W.W. , SAMUELS, B.M. , BUCHANAN, W.W. Ibuprofen in rheumatoid arthritis. Clinical study of analgesic and anti-inflammatory activity. Ann. Rheum. Dis., London, v.27, p.457-462, 1968.
68. KARARLI, T.T. , NEEDHAM, T.E., SEUL, C.J. , FINNEGAN, P.M. Solid-state interaction of magnesium oxide and ibuprofen to form a salt. Pharm. Res., Stuttgart, v.6, n.9, p.804-808, 1989.
69. KEMPTHORNE, O. The design and analysis of experiments. New York: John Wiley , 1952. p.390-409.
70. KHAN, K. A. , RHODES, C. T. , An evaluation of five commercially available tablet desintegrants for possible use in insoluble direct compression systems. J. Pharm. Pharmacol., London, v.23, suppl, p.261s-262s, 1971.
71. KIMURA, S. , IMAI, T. , OTAGIRI, M. Effect of low-molecular casein and gelatin on absorption of ibuprofen after oral and rectal administration. Pharm. Acta Helv., Bern, v.66, n.4, p.120-124, 1991.
72. LANZA, F.L. Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am. J. Med., New York, v.77, n.1A, p.19-24, 1984.
73. LEVY, G. , ANTKOWIAK, J.M. , PROCKNAL, J.A. , WRITE, D.C. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient II. Granule size, starch concentration, and compression pressure. J. Pharm. Sci., Washington, v.52, n.11, p.1047-1051, 1963.
74. LEVY, G. , GUMTOW, R.H. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III. Tablet lubricants. J. Pharm. Sci., Washinton, v.52, n.12, p.1139-1144, 1963.

75. LUZZI, L. , PALMIERI, A. An overview of pharmaceutical applications. In: LIM, F., ed. Biomedical applications of microencapsulation. Boca Raton: CRC Press, 1984. p.1-17.
76. MARTINDALE the extra pharmacopoeia. 29. ed. London: Pharmaceutical Press, 1989. p.20-21.
77. MARVOLA, M. , HANNULA, A-M , KLINGE, E. , KESKITALO, J. Effect of some cellulose derivatives as diluents on the bioavailability of ibuprofen capsules in man. Acta Pharm. Fenn. Helsinki, v.100, p.211-218, 1991.
78. MERCK index : an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 11. ed. Rahway, 1989. p.776.
79. MONCADA, S. , FLOWER, R.J. , VANE, J.R. Prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A₂ e leucotrienos. In: GILMAN, A.G. , GOODMAN, L.S. , RALL, T.W. , MURAD, F. eds. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987. p.433.
80. MORRISON, J.C. , LING, F.W. , FORMAN, E.K. , BATES, G.W. , BLAKE, P.G. , VECCHIO, T.J. , LINDEN, C.V. , O'CONNELL, M.J. Analgesic efficacy of ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea, South. Med. J., Birmingham, v.73, p.999-1002, 1980.
81. MURA, P. , LIGUORI, A. , BRAMANTI, G. , POGGI, L. Phase equilibria crystallinity and dissolution rates of ibuprofen-polyethylene glycol 20000 solid dispersions. Farmaco Ed. Prat., Pavia, v.42, n.6, p.157-164, 1987a.
82. MURA, P. , LIGUORI, A. , BRAMANTI, G. Preparation and dissolution characteristics of solid dispersions of ibuprofen in various polyethylene glycols. Farmaco Ed. Prat., Pavia, v.42, n.6, p.149-156, 1987b.
83. MURA, P. , LIGUORI, A. , BRAMANTI, G. Solid dispersions of ibuprofen in urea. Effects of urea on dissolution. Farmaco Ed. Prat., Pavia, v.41, n.12, p.377-387, 1986.
84. NESIC, M. , CVETKOVIC, N. , POLIC, D. A contribution to the knowledge of the consolidation mechanism of ibuprofen-polyvinylpyrrolidone system. Acta Pharm. Jugosl., Zagreb, v.40, p.545-550, 1990.

85. PALVA, E.S. , KONNO, K., VENHO, V.M.K. Bioavailability of ibuprofen from three preparations marketed in Finland. Acta Pharm. Fenn., Helsinki, v.94, p.31-35, 1985.
86. PARROT, E.L. Compression. In: LIEBERMAN, H.A. , LACHMAN, L. , SCHWARTZ, J.B., eds. Pharmaceutical dosage forms: tablets. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2, p.201-243.
87. PARROT, E. L. Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceuticals. Minneapolis: Burgess, 1970. p.124-130.
88. PERRY, S.J. , STREETE, P.J. , VOLANS G.N. Ibuprofen overdose: the first two years of over-the-counter sales. Hum. Toxicol., v.6, n.2, p.173-178. Apud: COMPREHENSIVE Medline (CD-Rom). Peabody, EBSCO, 1991.
89. PHARMACOPOEIA of Japan (english version) 11. ed. Tokyo: The Society of Japanese Pharmacopoeia, 1986. p.609-610.
90. PLAIZIER-VERCAMMEN, J.A. , De NÈVE, R.E. Interaction of povidone with aromatic compounds II: Evaluation of ionic strength, buffer concentration, temperature, and pH by factorial analysis. J. Pharm. Sci., Washington, v.70, n.9, p.1252-1256, 1981.
91. REMINGTON'S pharmaceutical sciences. 18.ed. Easton: Mack, 1990. p.1116.
92. REPERTORIO farmaceutico italiano (REFI). 6. ed. Milano : CEDOF, 1992. p.A212-A214.
93. ROMERO, A.J. , GRADY, L.T. , RHODES, C.L. Dissolution testing of ibuprofen tablets. Drug. Dev. Ind. Pharm., New York, v.11, p.1549-1586, 1988. Apud: Int. Pharm. Abstr., Bethesda, v.26, n.10, abstr. n. 2606263, 1989.
94. ROMERO, A. J. , LUKAS, G. , RHODES, C. T. Influence of different sources on the processing and biopharmaceutical properties of high-dose ibuprofen formulations. Pharm. Acta Helv., Bern, v.66, n.2, p.34-43, 1991.

95. SHEFTER, E. , HIGUCHI, T. Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. J. Pharm. Sci., Washington, v.52, n.8, p.781-791, 1963.
96. SHEN, T.Y. Prostaglandin synthetase inhibitors I. In: VANE, J.R. , FERREIRA, S.H. Anti-inflammatory drugs. Berlin: Springer-Verlag, 1979. p.313-323. [Handbook of Experimental Pharmacology, v.50, pt.1]
97. SITTIG, M. Pharmaceutical manufacturing encyclopedia. 2. ed. New Jersey: Noyes Data, 1988. p.796-798.
98. SLAVIC-SVIRCEV, V. , HEIDRICH, G. , KAIKO, R.F. , RUSY, B.F. Ibuprofen in the treatment of postoperative pain. Am. J. Med. New York, v.77, n.1A, p.84-86, 1984.
99. SOLVANG, S. , FINHOLT, P. Effect of tablet processing and formulation factors on dissolution rate of the active ingredient in human gastric juice. J. Pharm. Sci., Washington, v.59, n.1, p.49-52, 1970.
100. STAVCHANSKY, S.A. , MCGINITY, J.W. Bioavailability in tablet technology. In: LIEBERMAN, H.A. , LACHMAN, L. , SCHWARTZ, J. B., eds. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2, p.392-569.
101. STEAD, J.A. , FREEMAN, M. , JOHN, E.G. , WARD, G.T. , WHITING, B. Ibuprofen tablets: dissolution and bioavailability studies. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.14, n.1, p.59- 72, 1983.
102. UNITED States pharmacopeia 22 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1989. p.682-683, 1577-1579.
103. VANE, J.R. , BOTTING, R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. FASEB J., Bethesda ,v.1, n.2, p.89-96, 1987.
104. VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol., London, v.231, p.232-235, 1971.

105. WAGNER, J.G. Biopharmaceutics. 15. Desintegration of dosage forms in vitro and in vivo part V. Drug Intell. Clin. Pharm., Cincinnati, v.3, n.12, p.357-363, 1969.
106. WAGNER, J.G. , Fundamentals of clinical pharmacokinetics. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1975. p.10-19.
107. WARD, J. B. , TRACHTENBERG, A . Evaluation of tablet disintegrants. Drug Cosmet. Ind., New York, v.62, n.1, p.35-36, 92, 110-111, 1962.
108. WARD, J.R. Update on ibuprofen for rheumatoid arthritis. Am. J. Med., New York, v.77, n.1A, p.3-9, 1984.
109. WIESEND, B. Vergleichende untersuchung zur qualität handelsüblicher ibuprofen-präparate. Pharm. Ztg., Frankfurt, v.133, n.16, p.27-31, 1988.

RESUMO

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) que possui propriedades analgésicas e antitérmicas e é empregado na terapêutica em casos dores discretas e moderadas, artrite reumatóide, osteoartrite e dismenoréia primária, nas concentrações de 200, 300, 400 e 600 mg. Entretanto, a formulação contendo 200 mg não está disponível no mercado farmacêutico brasileiro.

No presente trabalho, foi desenvolvida uma formulação de comprimidos de ibuprofeno 200 mg que apresentou, além de outras características físico-químicas adequadas, um ótimo perfil de dissolução.

Foram testadas oito formulações, obtidas a partir de um projeto fatorial fracionado, avaliando-se diversos excipientes.

Além disto, as formulações foram submetidas à temperatura ambiente, 37 °C e 50 °C, e analisadas à 30 e 60 dias, com o objetivo de avaliar as transformações físicas que podem ocorrer durante o armazenamento das mesmas.

Os resultados das análises físico-químicas foram tratados estatisticamente, utilizando-se o programa STATGRAFCS, através de uma *análise exploratória* e de um *estudo de efeitos*. Concluiu-se, então, que a melhor formulação foi a seguinte: IBUPROFENO - 200; AMIDO - 47; LACTOSE - 72; CELULOSE MICROCRISTALINA - 23; ESTEARATO DE MAGNÉSIO - 8.

ABSTRACT

Ibuprofen is a non steroidal antiinflammatory drug (NSAD), that has analgesic and antipyretic properties. It is used in therapeutic cases of mild to moderant pain, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and primary dysmenorrhea, in the 200, 300, 400, and 600 mg of concentration. In the Brazilian pharmaceutical market the formulation of 200 mg doesn't exist.

In this study, a formulation of ibuprofen was developed for 200 mg tablets, that has suitable physical-chemical properties and an excellent dissolution profile.

The eight formulations tested were obtained from factorial designs, evaluating several excipients. These formulations also had been submitted at room temperature, 37 °C, and 50 °C and were analised at 30 and 60 days, with the objective to evaluate the physical transformation that could have occurred during that time.

The results were tested statistically by the STATGRAFCS program, using the *exploratory analysis* and the *effects study*. The final results showed that the best formulation was: IBUPROFEN - 200; STARCH - 47; LACTOSE - 72; MICROCRYSTALLINE CELLULOSE - 23; MAGNESIUM STEARATE - 8.