



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Ana Paula Barbosa Felisberto

**ESTUDOS DE CARACTERIZAÇÃO E ESTABILIDADE DE DISPERSÕES SÓLIDAS
CONTENDO IBUPROFENO**

Campina Grande

2015

ANA PAULA BARBOSA FELISBERTO

**ESTUDOS DE CARACTERIZAÇÃO E ESTABILIDADE DE
DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO IBUPROFENO**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade
Estadual da Paraíba como
exigência para obtenção do título
de Mestre.

Orientador: Fábio Santos de Souza

CAMPINA GRANDE
2015

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

F315e Felisberto, Ana Paula Barbosa.
Estudos de caracterização e estabilidade de dispersões sólidas contendo ibuprofeno [manuscrito] / Ana Paula Barbosa Felisberto. - 2015.
120 p. : il. color.

Digitado.
Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2015.
"Orientação: Prof. Dr. Fábio Santos Souza, Departamento de Farmácia".

1. Insumos Farmacêuticos Ativos. 2. Solubilidade. 3. Sistema de Classificação Biofarmacêutica. 4. Liofilizador. 5. Técnicas termoanalíticas. I. Título. 21. ed. CDD 615.19

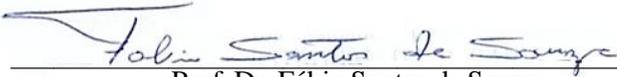
ANA PAULA BARBOSA FELISBERTO

**ESTUDOS DE CARACTERIZAÇÃO E ESTABILIDADE DE
DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO IBUPROFENO**

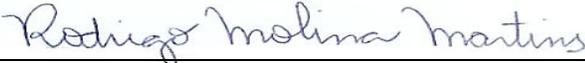
Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade
Estadual da Paraíba como
exigência para obtenção do título
de Mestre.

APROVADO EM 24 AGOSTO DE 2015

BANCA EXAMINADORA


Prof. Dr. Fábio Santos de Souza
Orientador


Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros
Membro Interno


Prof. Dr. Rodrigo Molina Martins
Membro Externo

Aos meus pais, Agnaldo e Maria Eugênia,
por todo amor a mim dedicado
Aos meus irmãos Renata e Thiago
pelo imenso amor fraternal compartilhado

AGRADECIMENTOS

A minha divindade positiva, que me permite equilíbrio e paz mesmo em momentos turbulentos, e por me permitir estar todos os dias ao lado das pessoas que amo.

A minha família, em especial aos meus pais Agnaldo de Almeida Felisberto e Maria Eugênia Barbosa Felisberto, por terem me ensinado o respeito ao próximo e por conduzirem minha criação no sentido de que eu possa sempre caminhar pelo lado dos valores benevolentes.

Aos meus irmãos Renata Barbosa Felisberto e Thiago Henrique Barbosa Felisberto, pelo imenso amor fraternal que construímos ao longo de nossas vidas. A ela ainda pelas conversas filosóficas que adoramos ter e por ser meu braço direito na execução deste trabalho.

Ao meu companheiro Francisco de Assis Vasconcelos Júnior, por estar ao meu lado em todos os momentos mostrando-me sempre o lado positivo da vida. Positividade esta que levarei até o fim dos meus dias.

A Maria Michelle dos Santos Toscano que entrou em minha vida estabelecendo uma relação de irmandade e a Carmen Yareth Ibarra pelo carinho que tem me oferecido e me permitido estar ao lado de sua filha – minha sobrinha – por quem tenho imenso amor, Alanna Yareth Felisberto Ibarra.

Ao meu orientador, Professor Doutor Fábio Santos de Souza por ter compartilhado comigo conhecimentos extremamente valiosos no âmbito acadêmico. Ao professor Doutor Rui Oliveira Macêdo, pelo apoio e auxílio no decorrer da pesquisa, bem como ao grupo de pesquisa LUDÉM, em especial a José Venâncio Chaves Júnior pela enorme contribuição a este trabalho.

À Universidade Estadual da Paraíba, instituição pela qual tive a oportunidade de poder cursar esta Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e à Universidade Federal da Paraíba, pela infraestrutura concedida para realização deste trabalho.

A todos os professores e funcionários do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, pelo apoio e compreensão.

Ao CNPq e a CAPES.

A todos que participaram direta ou indiretamente no desenvolvimento deste trabalho

Muito Obrigada!

“Tudo que você fizer
de bom nesta vida, faça
com amor!”

(Maria Eugênia
Barbosa Felisberto –
“Mainha”)

RESUMO

FELISBERTO, A.P.B. **Estudos de caracterização e estabilidade de dispersões sólidas contendo ibuprofeno** 2015. 120f. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.

A maioria dos insumos farmacêuticos ativos é viabilizada em grande parte para serem administrados por via oral. Um dos grandes desafios para o desenvolvimento de medicamentos contendo Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) com baixa solubilidade, em especial os de Classe II relacionados no Sistema de Classificação Biofarmacêutica – SCB, é agregar tecnologias ao processo de desenvolvimento no sentido de aumentar a biodisponibilidade destes IFAs ao mesmo tempo que possa garantir a estabilidade dos mesmos. Assim, objetivou-se desenvolver metodologias analíticas para caracterizar dispersões sólidas liofilizadas de ibuprofeno obtidas com carboximetilcelulose (CMC), hidroximetilpropilcelulose (HPMC) e polietilenoglicol (PEG) 6000, comparando-as em termos de estabilidade térmica. As dispersões foram caracterizadas correlacionando-se os dados obtidos pelas técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), calorimetria exploratória diferencial acoplada ao sistema fotovisual (DSC-fotovisual), termogravimetria (TG) e espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), a fim de investigar possíveis interações físicas e/ou químicas entre o ibuprofeno e seus excipientes. Para avaliação da estabilidade térmica, os produtos foram submetidos à análise termogravimétrica dinâmica, aplicando-se o modelo cinético de Osawa, e isotérmica pelo modelo de *Arrhenius* nas temperaturas de 125, 130, 135, 140 e 145 °C, apresentando cinética de reação de ordem zero para o fármaco nos dois modelos aplicados. De acordo com os dados obtidos a partir da análise térmica para caracterização e estabilidade, as dispersões sólidas liofilizadas contendo PEG como agente dispersante mostraram-se mais estáveis. Nos dados de DSC e FTIR mostraram a ausência de interação física e química entre os componentes da formulação.

Palavras-chave: Solubilidade. Sistema de Classificação Farmacêutica – SCB – Classe II. Técnicas termoanalíticas. Liofilizador. Dispersões sólidas.

ABSTRACT

FELISBERTO, A.P.B. **Studies of characterization and stability of solid dispersions containing ibuprofen** 2015. 117f. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2015.

Most active pharmaceutical ingredients are made largely for being administered orally. A major challenge for medicinal products development containing Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) with low solubility, especially Class II according to Biopharmaceutical Classification System - BCS, is to add technology to the development process in order to increase the bioavailability of these APIs and at the same time ensure their stability. Thus, the objective was to develop analytical methods to characterize lyophilized solid dispersions of ibuprofen obtained by using carboxymethylcellulose (CMC), hydroxymethylpropylcellulose (HPMC) and polyethylene glycol (PEG) 6000, comparing them in terms of thermal stability. The dispersions were characterized correlating the data obtained by the following techniques: Differential Scanning Calorimetry (DSC), Differential Scanning Calorimetry Coupled to a Photovisual System (DSC-photovisual), Thermogravimetry Analysis (TG) and Vibrational Absorption using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) to investigate possible physical and/or chemical interaction between the ibuprofen and its excipients. For thermal stability evaluation, the products were subjected to dynamic thermogravimetric analysis, by applying Osawa kinetic model, and to isothermal analysis by Arrhenius model at temperatures of 125, 130, 135, 140 and 145 °C, showing zero order kinetics reaction for the drug in the two models applied. According to the data obtained from the thermal analysis for the characterization and stability, the lyophilized solid dispersions containing PEG as a dispersing agent were more stable. The DSC and FTIR data showed the absence of physical and chemical interaction between the formulation components.

Keywords: Solubility. Biopharmaceutical Classification System – BCS – Class II. Thermoanalytical techniques. Lyophilizer. Solid dispersions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Etapas de desenvolvimento de produtos farmacêuticos.....	25
Figura 2. Parâmetros avaliados durante o processo de desenvolvimento da pré-formulação. .	26
Figura 3. Estratégias de vinculação do IFA em formulação farmacêutica com base no SCB. .	28
Figura 4. Etapas envolvidas na dissolução de uma partícula de IFA sólida num líquido aquoso	30
Figura 5. Esquema de equipamento para análise de DSC.	33
Figura 6. Esquema de equipamento para análise de TG.....	34
Figura 7. Esquema de equipamento para liofilização.....	39
Figura 8. Composição e propriedades de quatro gerações de dispersões sólidas.....	40
Figura 9. Estrutura química do IFA ibuprofeno	42
Figura 10. Estrutura química do polímero carboximetilcelulose – CMC.....	44
Figura 11. Estrutura química do polímero hidroxipropilmetilcelulose – HPMC	45
Figura 12. Estrutura química do Polietilenoglicol – PEG 6000	45
Figura 13. Curvas de DSC do IFA nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹	54
Figura 14. Fotovisual do ibuprofeno com razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	56
Figura 15. Curvas de TG do IFA ibuprofeno nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio e ar sintético (50 e 20 mL.min ⁻¹ , respectivamente).....	57
Figura 16. Espectro com absorção na região do infravermelho (FTIR) do ibuprofeno	58
Figura 17. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min ⁻¹ da mistura física com o polímero CMC.	60
Figura 18. Fotovisual de IBF-CMC MF com razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	62
Figura 19. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min ⁻¹ da dispersão sólida com o polímero CMC.	63
Figura 20. Fotovisual de IBF-CMC LF com razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	64
Figura 21. Curvas de TG do IFA ibuprofeno, do excipiente CMC, da mistura física IBF-CMC e do sólido disperso liofilizado IBF-CMC na razão de aquecimento 10 °C.min ⁻¹	65
Figura 22. Infravermelho IBF-CMC LF/ IBF-CMC MF / CMC MP/ IBF MP	67

Figura 23. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min ⁻¹ da mistura física com o polímero HPMC	69
Figura 24. Fotovisual de IBF-HPMC MF com razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	71
Figura 25. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min ⁻¹ da dispersão sólida com o polímero HPMC	72
Figura 26. Fotovisual de IBF-HPMC LF com razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	73
Figura 27. Curvas de TG do IFA ibuprofeno, do excipiente HPMC, da mistura física IBF-CMC e do sólido disperso liofilizado IBF-HPMC na razão de aquecimento 10 °C.min ⁻¹	74
Figura 28. Infravermelho IBF-HPMC LF/ IBF-HPMC MF / HPMC MP/ IBF MP	76
Figura 29. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min ⁻¹ da mistura física com o polímero PEG.....	78
Figura 30. Fotovisual de IBF-PEG MF com razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	80
Figura 31. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min ⁻¹ da dispersão sólida com o polímero PEG.....	81
Figura 32. Fotovisual de IBF-PEG LF com razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	82
Figura 33. Curvas de TG do IFA ibuprofeno, do excipiente PEG, da mistura física IBF-PEG e do sólido disperso liofilizado IBF-PEG na razão de aquecimento 10 °C.min ⁻¹	83
Figura 34. Infravermelho IBF-PEG LF/ IBF-PEG MF / PEG MP/ IBF MP.	85
Figura 35. Curvas de TG do IFA ibuprofeno obtidas nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹ e os gráficos de Ozawa	87
Figura 36. Curvas isotérmicas do ibuprofeno.....	88
Figura 37. Curvas isotérmicas do Ibuprofeno com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.	89
Figura 38. Correlação entre as constantes de degradação do ibuprofeno isolado, da mistura física e dispersão sólida liofilizada contendo o polímero CMC.....	91
Figura 39. Correlação entre as constantes de degradação do ibuprofeno isolado, da mistura física e da dispersão sólida liofilizada contendo o polímero HPMC.....	92
Figura 40. Correlação entre as constantes de degradação do ibuprofeno isolado, da mistura física e dispersão sólida liofilizada contendo o polímero PEG.	93
Figura 41. Certificado de análise do ibuprofeno.	113
Figura 42. Curvas isotérmicas das misturas física de IBF-CMC com correlação de (a) ordem	

zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.
..... 114

Figura 43. Curvas isotérmicas das dispersões sólidas liofilizadas de IBF-CMC com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C. 115

Figura 44. Curvas isotérmicas das misturas físicas de IBF-HPMC com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C. 116

Figura 45. Curvas isotérmicas das dispersões sólidas liofilizadas de IBF-HPMC com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C. 117

Figura 46. Curvas isotérmicas das misturas físicas de IBF-PEG com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.
..... 118

Figura 47. Curvas isotérmicas das dispersões sólidas liofilizadas de IBF-PEG com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C. 119

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1. Calorimetria exploratória diferencial nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min ⁻¹	54
Tabela 2. Eventos termogravimétricos do IFA ibuprofeno nas razões de 10, 20, 40 °C.min ⁻¹	57
Tabela 3. Assinalamentos vibracionais característicos do Ibuprofeno	59
Tabela 4. Calorimetria exploratória diferencial do CMC na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	60
Tabela 5. Calorimetria exploratória diferencial de IBF-CMC MF na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	61
Tabela 6. Calorimetria exploratória diferencial de IBF-CMC LF na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	63
Tabela 7. Eventos termogravimétricos do polímero CMC	66
Tabela 8. Eventos termogravimétricos da mistura física IBF-CMC	66
Tabela 9. Eventos termogravimétricos da dispersão sólida liofilizada de IBF-CMC	66
Tabela 10. Calorimetria exploratória diferencial do HPMC na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	69
Tabela 11. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-HPMC MF na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	70
Tabela 12. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-HPMC LF na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	72
Tabela 10. Eventos termogravimétricos do polímero HPMC	74
Tabela 11. Eventos termogravimétricos da mistura binária IBF-HPMC	75
Tabela 12. Eventos termogravimétricos da dispersão sólida liofilizada de IBF-HPMC	75
Tabela 16. Calorimetria exploratória diferencial do PEG na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	78
Tabela 17. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-PEG MF na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	79
Tabela 18. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-PEG LF na razão de aquecimento 10°C.min ⁻¹	81
Tabela 19. Eventos termogravimétricos do polímero PEG	83
Tabela 20. Eventos termogravimétricos da mistura binária IBF-PEG	84
Tabela 15. Eventos termogravimétricos da dispersão sólida de IBF-PEG	84
Tabela 22. Regressão linear para as curvas isotérmicas do IFA ibuprofeno com as respectivas	

ordens de reação – zero, primeira, segunda.....	88
Tabela 23. Comparativo das constantes (k) de estudo cinético isotérmico do IFA isolado, da mistura física e da dispersão sólida liofilizada contendo o polímero em CMC.....	90
Tabela 24. Comparativo das constantes (k) de estudo cinético isotérmico do IFA isolado, mistura física e dispersão sólida em HPMC.....	91
Tabela 25. Comparativo das constantes (k) de estudo cinético isotérmico do IFA isolado, mistura física e dispersão sólida em PEG.....	93

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- ADME** - Administração, Distribuição, Metabolismo e Eliminação
- AINE** – Anti-inflamatório Não Estereoidal
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AT** – Análise Térmica
- BPF** - Boas práticas de Fabricação
- BPL** - Boas Práticas de Laboratório
- CIVIV** – Correlação *In vitro/In vivo*
- CV%** - Coeficiente de Variação Percentual
- CC** - Carreador Cristalino
- CG** - Cromatografia Gasosa
- CLAE** - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
- CMC** - Carboximetilcelulose
- COX** - Ciclo-oxigenase
- DS** - Dispersões Sólidas
- DP** – Desvio Padrão
- DP_a** – Desvio padrão do intercepto com o eixo Y
- DPR** – Desvio Padrão Relativo
- DSC** – Calorimetria Exploratória Diferencial
- DRX** – Difração de Raios-X
- DTA** – Análise Térmica Diferencial
- E_a** – Energia de ativação
- FTIR** – Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier
- HPC** – Hidroxipropilcelulose
- HPMC** – hidroxipropilmetilcelulose
- IBF** – Ibuprofeno
- IBF-CMC MF** – Mistura física de ibuprofeno e carboximetila-celulose
- IBF-HPMC MF** – Mistura física de ibuprofeno e hidroxipropilmetilcelulose
- IBF-PEG MF** – Mistura física de ibuprofeno e polietilenoglicol
- IBF-CMC LF** – Dispersão sólida liofilizada de ibuprofeno e carboximetilcelulose
- IBF-HPMC LF** – Dispersão sólida liofilizada de ibuprofeno e hidroxipropilmetilcelulose
- IBF-PEG LF** – Dispersão sólida liofilizada de ibuprofeno e polietilenoglicol
- IFA** – Insumo Farmacêutico Ativo

IV – Infravermelho
KBr – Brometo de Potássio
Kg/ton. – Quilogramas por tonelada
LD – Limite de detecção
LI – Liberação imediata
LF – Liofilizado
LQ – Limite de quantificação
NBR – Norma Brasileira
MEC – Material de Ensaio Clínico
MF - Mistura Física
MS - Espectroscopia de massas
NFE – Novo IFA de Estudo
pf – ponto de fusão
pH – potencial Hidrogeniônico
pKa – potencial da constante de dissociação
PA – Polímero Amorfo
PD – Farmacodinâmica
PE – Polímero com poder de entumescimento
PEG – Polietilenoglicóis
PG – Prostaglandina
PGG₂ – Prostaglandina G₂
PIA – polímero insolúvel em água
PK – Farmacocinética
PS – Polímero Surfactante
PVP – Polivinilpirrolidona
P&D – Pesquisa e desenvolvimento
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SF – Surfactante
TG – Termogravimetria
T_f – Temperatura de fusão
T_{final} – Temperatura final
T_g – Temperatura de transição vítrea

T_{inicial} – Temperatura inicial
T_{isoterma} – Temperatura da isoterma
T_{pico} – Temperatura do pico
T_s – Temperatura da amostra
UR – Umidade Relativa
USP – United States Pharmacopeia
UV-Vis – Ultravioleta-Visível
VO – via oral
v/v – volume/volume
β – razões de aquecimento
°C – graus Celsius
g – grama
g/mL – gramas por mililitro
g/mol – gramas por mol
h – hora
J – Joule
k - constantes de velocidade de decomposição
L – Litro
Ln – Logaritmo neperiano
mg - miligrama
min – minuto
mmHg – milímetros de mercúrio
m/m – relação massa por massa
mm/s – milímetros por segundo
mL – mililitro
nm – nanômetro
r² – Coeficiente de Correlação Linear
ΔH – variação de entalpia
ΔH_{fus} – variação da entalpia de fusão
Δm – variação de massa
v – comprimento de onda
% – Porcentagem
↑ – aumento
↓ – decréscimo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	23
2.1. Objetivo Geral	23
2.2. Objetivos Específicos	23
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
3.1. Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos	25
3.2. Sistema de Classificação Biofarmacêutica – SCB.....	27
3.2.1 IFAs classe II do SCB	28
3.3. Estudo de Caracterização no estado sólido	30
3.4 Técnicas Analíticas	31
3.4.1 Análise térmica	31
3.4.2. Espectroscopia de Infravermelho	35
3.5. Estabilidade térmica.....	36
3.6. Dispersões Sólidas.....	37
3.6.1 Obtenção de dispersões sólidas	38
3.6.2 Classificação das dispersões sólidas	39
3.7 Ibuprofeno	42
3.7.1 Propriedades Físico-químicas	42
3.7.2 Propriedades farmacodinâmicas e farmacológicas.....	43
3.8 Agentes dispersantes	43
3.8.1 Carboxi Metil-Celulose – CMC.....	43
3.8.2 Hidroxipropilmetilcelulose – HPMC	44
3.8.3 Polietilenoglicol – PEG	45
4. METODOLOGIA.....	47
4.1 Material	47
4.2 Equipamentos	47
4.3 Obtenções das misturas físicas e dispersões sólidas	47
4.4 Análises de espectroscopia com absorção na região do infravermelho	48
4.5. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e DSC-fotovisual.....	48
4.6 Estudos de compatibilidade	49
4.8. Estudos de cinética de degradação.....	49
4.8.1 Termogravimetria (TG)	49
4.8.1.1 Estudo de Estabilidade Térmica.....	50
4.6 Análises dos Dados	52
5. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	54
5.1. Caracterização do IFA	54
5.2. Estudo de caracterização térmica e compatibilidade entre IFA e polímeros	59
5.2.1 Caracterização térmica e compatibilidade entre IBF e CMC	59
5.2.2 Caracterização e compatibilidade entre IBF e HPMC	69
5.2.3 Caracterização e compatibilidade entre IBF e PEG	77
5.3. Estudo de estabilidade.....	86
5.3.1 Isotermas das misturas físicas e dispersões sólidas.....	90
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	95

7. PERSPECTIVAS.....	97
REFERÊNCIAS	99
APÊNDICE A	113
APÊNDICE B.....	114

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de medicamentos, em todo o mundo, passa por várias etapas de pesquisa, com o intuito de que sejam desenvolvidos produtos com terapêutica eficiente ao mesmo tempo em que permita resultados clínicos rápidos e seguros (BADRAN et al., 2009; PINTO; BARRETO, 2013). Para isto, é necessário um estudo detalhado a cerca das matérias-primas utilizadas, avaliando parâmetros físico-químicos tais como: a existência de polimorfismo, o tamanho de partícula e a morfologia (SASTRY et al., 2000; HUANG; TONG, 2004; SHAH; AGNIHOTRI, 2011; ANDRIOLI et al., 2014).

Dentro dos três aspectos acima citados, o estudo do polimorfismo vem ganhando cada vez mais ênfase dentro do âmbito de pesquisa e desenvolvimento (P&D) farmacêutico, visto que cerca de 80 – 90 % dos compostos orgânicos existem em uma ou mais formas cristalinas (CHIENGA; RADESB; AALTONENC, 2011; PERRIN et al, 2013). Isto implica em dizer que a existência de formas polimórficas pode impactar sobre o processo de fabricação, estabilidade (física e química) e biodisponibilidade do produto final, de forma que a sua presença em uma formulação pode acarretar em diferenças significativas em suas propriedades físicas, tais como: ponto de fusão, densidade, morfologia, solubilidade e cor. (DETOISIEN et al., 2011). Um exemplo clássico do estudo sobre polimorfismo é realizado com o ibuprofeno racêmico, o qual pode existir sob duas variedades cristalinas polimórficas, conforme Dudognon et al. (2013).

A baixa solubilidade, é um dos grandes desafios a ser superado dentro do P&D, devido a alterações que podem ocorrer no parâmetro de biodisponibilidade caso o IFA não apresente a solubilidade adequada em meio biológico. Solucionar questões relacionadas à baixa solubilidade do IFA se torna, portanto, um dos grandes desafios para esse processo de desenvolvimento, conforme Kawabata et al. (2011), Patil et al. (2013), De Souza e Bernkop-Schnürch (2014) afirmam em seus estudo.

Uma das formas abordadas com frequência na literatura para resolver este inconveniente é a obtenção de dispersões sólidas, as quais são definidas como dispersões de um ou mais IFAs em um ou mais veículos hidrófilos inertes (agentes dispersantes) no estado sólido, com o intuito de aumentar a taxa de dissolução e biodisponibilidade de uma gama de IFAs pouco solúveis. (TISHMACK; BUGAY; BYRN, 2003; HARRIS, 2007; ANDREWS et al., 2010; KOTAR et al., 2015).

Algumas estratégias são descritas na literatura para obtenção das dispersões, tais como: fusão, evaporação do solvente, liofilização, secagem por pulverização (*spray drying*), uso de tensoativos e a tecnologia de fluido supercrítico (KAUR et al., 2014). A liofilização apresenta vantagens sob as outras por preservar moléculas sensíveis ao calor, uma vez que consiste num processo de secagem com base na sublimação do solvente contido no produto a ser tratado (BOSCA; FISSORE, 2011; DRAGOI; CURTEANU; FISSORE, 2012). Os polímeros são os agentes dispersantes mais comumente empregados no desenvolvimento destas formulações são o polietilenoglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), ou materiais de baixo peso molecular, tais como os açúcares, (SERAJUDDIN, 1999; SHAH; AGNIHOTRI, 2011; KHAN et al., 2011).

A literatura descreve alguns IFAs, principalmente os pertencentes à classe II do SCB (Sistema de Classificação Biofarmacêutica) vinculados em sistemas de dispersões sólidas. Newa et al. (2008) realizou, com sucesso, a obtenção de dispersões sólidas com liberação imediata de ibuprofeno contendo PEG 6000 como agente dispersante. Bley, Fussnegger e Bodmeier (2010), observaram um aumento da solubilidade de carbamazepina e nifedipina, utilizando PEG 1500, porém com baixa estabilidade. Sabe-se que a grande vantagem dessas dispersões é de aumentar a taxa de dissolução de IFAs fracamente solúveis, porém o interesse em comercializar medicamentos a base de dispersões sólidas não é atrativo, devido principalmente a problemas de instabilidade física no processo de fabricação, na transposição da escala piloto para a industrial, além dos inconvenientes relacionados à separação de fases e cristalização no período de armazenamento (LE-NGOC VO, PARK E LEE , 2013).

No sentido de obter fundamentos para contornar os eventuais problemas relacionados às dispersões sólidas, a P&D utiliza-se de técnicas analíticas para avaliar as propriedades básicas dos insumos farmacêuticos ativos, dos excipientes e das interações fármaco-excipiente. Dentre as técnicas analíticas destacam-se a calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), a espectroscopia de Raman e a difração de raios-X de pó (DRX).

A análise térmica é bastante utilizada para caracterização de sólidos, pois possibilita avaliar o comportamento térmico da substância, uma vez que a temperatura é o fator externo que tem maior potencial de afetar as propriedades físico-químicas do insumo farmacêutico, acelerando a velocidade de reação dos compostos. Além disso, possibilita a avaliação de polimorfismos, reações de estado sólido, produtos gasosos de decomposição e outras propriedades de compostos sólidos utilizados na indústria farmacêutica (GÁLICO et al, 2013; LIMA et al., 2013). A vantagem das técnicas analíticas é a possibilidade de serem realizadas

em um período de tempo relativamente curto, e com a quantidade mínima de substância ativa, utilizando métodos termoanalíticos, juntamente com outras técnicas tais como espectroscopia de raios-X e microscopia.

O trabalho visou o desenvolvimento de métodos analíticos para caracterização e avaliação da estabilidade de dispersões sólidas contendo ibuprofeno nas matrizes dispersantes: carboximetilcelulose (CMC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e polietilenoglicol 6000 (PEG 6000). Através das técnicas termoanalíticas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), foi possível avaliar processos de fusão e de transição vítrea das dispersões liofilizadas, da mesma forma que a calorimetria exploratória diferencial acoplada ao sistema fotovisual (DSC-fotovisual) foi significativa para a confirmação dos dados obtidos através da técnica de DSC convencional. A termogravimetria (TG) foi eficiente tanto na avaliação da perda de massa dos produtos, quanto na determinação dos parâmetros de estabilidade cinética tais como a energia de ativação aparente (E_a), fator de frequência (A) e a ordem da reação (n). A técnica de FTIR foi eficaz na avaliação das interações entre polímero e insumo farmacêutico.

Outra vantagem a ser citada para este IFA está baseada na sua inclusão na RE nº 897/2003 (BRASIL), a qual preconiza a isenção do estudo de bioequivalência caso o perfil de dissolução seja comparável ao do medicamento de referência, empregando-se os critérios de comparação descritos no guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. O presente trabalho justifica-se pelo fato de utilizar técnicas analíticas para caracterização e avaliação da estabilidade de dispersões sólidas, a fim de elucidar os eventuais problemas relacionados a estes produtos, os quais impedem de ter um aumento de adesão por parte da indústria farmacêutica. O ibuprofeno foi selecionado como IFA padrão por ser uma substância amplamente conhecida e com mecanismo de ação bem estabelecido na literatura, o que facilita a sua utilização como fármaco modelo.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O presente estudo teve como objetivo desenvolver métodos analíticos para serem aplicadas nos estudos de caracterização e estabilidade do ibuprofeno e de suas dispersões sólidas, obtidas por liofilização, da mesma forma que avaliar interações físico-químicas das dispersões sólidas obtidas por esta técnica.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Caracterizar o Ibuprofeno pelas técnicas termoanalíticas e espectroscopia com absorção na região do infravermelho (FTIR);
- ✓ Determinar parâmetros cinéticos da estabilidade térmica do IFA através de dados termogravimétricos dinâmicos e isotérmicos;
- ✓ Avaliar a compatibilidade físico-química do IFA e os adjuvantes tecnológicos, utilizados no estudo, com base nos dados obtidos por calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria e espectroscopia com absorção na região do infravermelho;
- ✓ Obter as dispersões sólidas através de processos de secagem por liofilização, utilizando diferentes adjuvantes tecnológicos;
- ✓ Avaliar a interação físico-química das dispersões sólidas por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG);
- ✓ Avaliar a interação química das dispersões sólidas por espectroscopia com absorção na região do infravermelho (FTIR).
- ✓ Determinar os parâmetros de estabilidade térmica das dispersões sólidas utilizando os dados obtidos na termogravimetria.

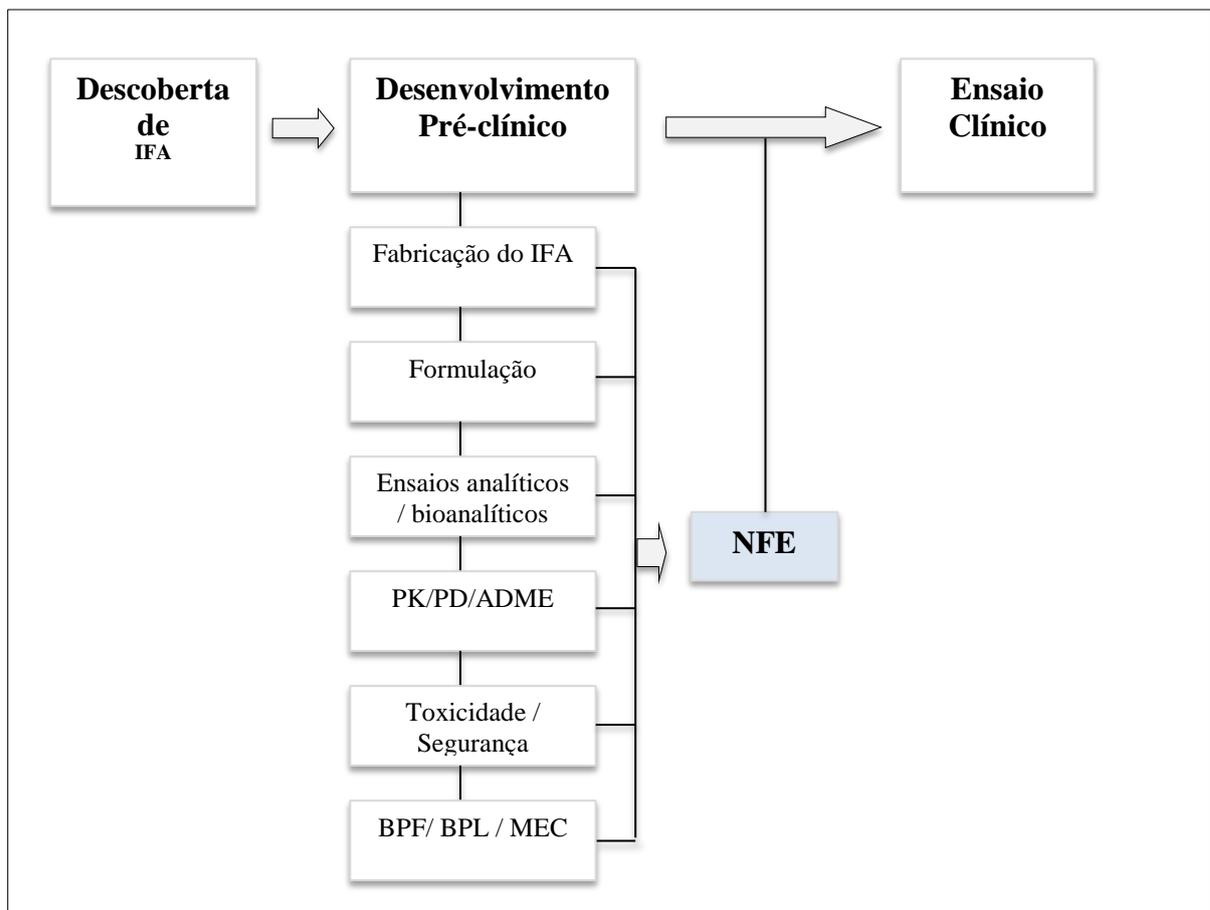
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos

Segundo Morgan (2011) o desenvolvimento de produtos farmacêuticos (Figura 1) deve ser acompanhado de conhecimentos prévios a cerca das doenças para que se possa investir nas pesquisas dos possíveis tratamentos. No decorrer deste processo de P&D, é necessário um bom planejamento para selecionar e promover formulações bem caracterizadas correlacionando corretamente os dados obtidos para os diferentes estudos realizados, a fim de garantir uma biodisponibilidade satisfatória assim como Shah e Agnihotri (2011) descrevem.

Figura 1. Etapas de desenvolvimento de produtos farmacêuticos

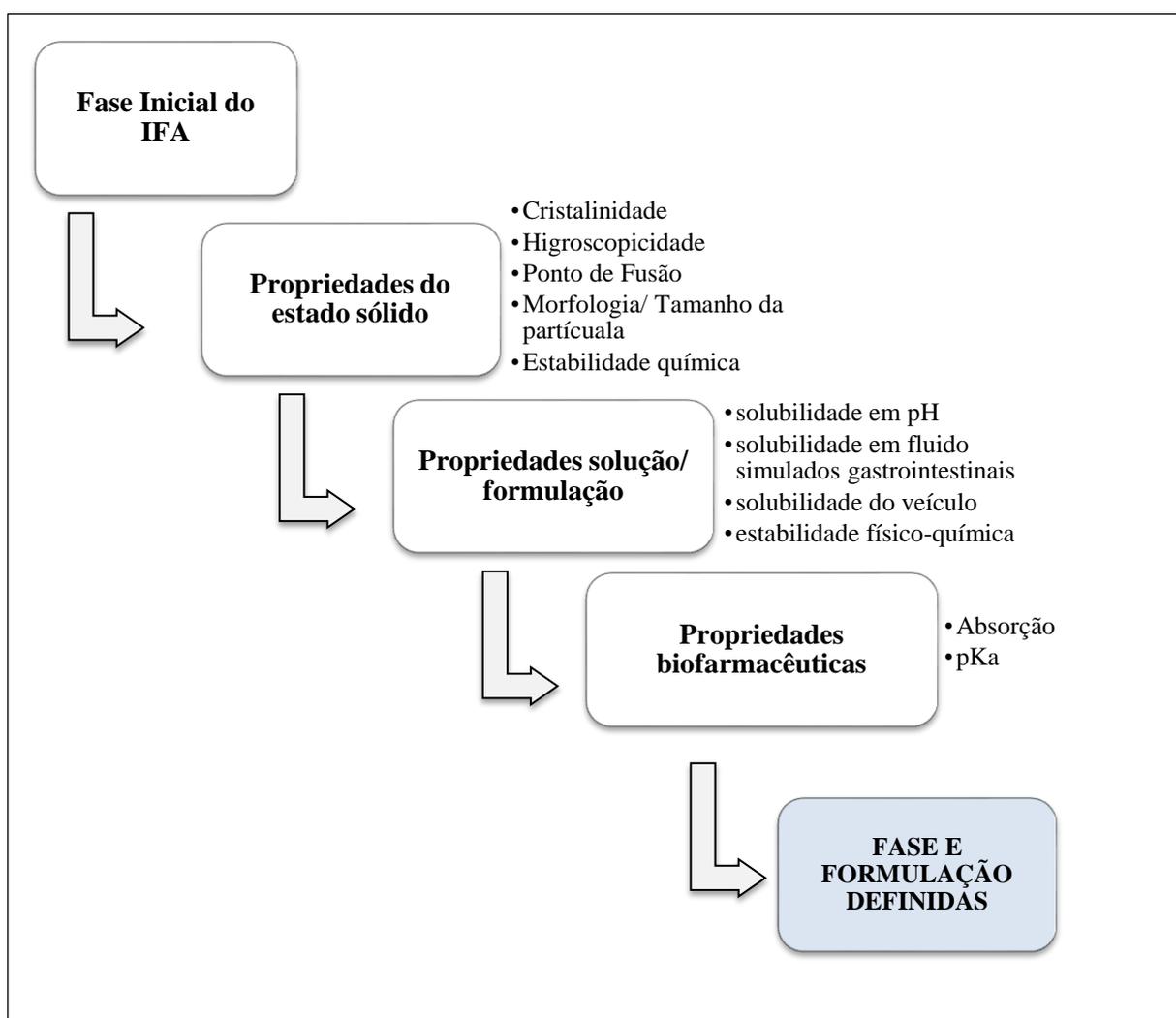


* Legenda: BPF – Boas práticas de Fabricação MEC – Material de ensaio Clínico BPL – Boas Práticas de Laboratório NFE – Novo IFA de Estudo PK – Farmacocinética PD – Farmacodinâmica ADME – Administração, Distribuição, Metabolismo e Eliminação.

Fonte Adaptado de Shah, Agnihotri, 2011, p. 283.

Na fase de formulação do desenvolvimento pré-clínico, descrito na Figura 1, alguns parâmetros devem ser criteriosamente avaliados, principalmente quando um dos componentes presentes formulação encontra-se em seu estado sólido. Estes critérios podem ser divididos basicamente em três categorias (Figura 2):

Figura 2. Parâmetros avaliados durante o processo de desenvolvimento da pré-formulação.



Fonte: Adaptado de Palucki, 2010, p. 5899.

O desenvolvimento de produtos farmacêuticos é um processo longo, justificando cada vez mais a aplicação de técnicas analíticas para uma melhor compreensão a cerca dos produto que estão sendo desenvolvidos a fim de que se possa reduzir o período de desenvolvimento sem comprometer o sucesso da formulação. Mesmo no âmbito da indústria farmacêutica, onde a fabricação ocorre com formulações já bem definidas, as técnicas analíticas são de

extrema importância para a realização do controle de qualidade entre cada uma destas etapas de fabricação, gerenciando os riscos para redução de custos, conforme Palucki et al. (2010) e Knowles (2014) descrevem em seus artigos.

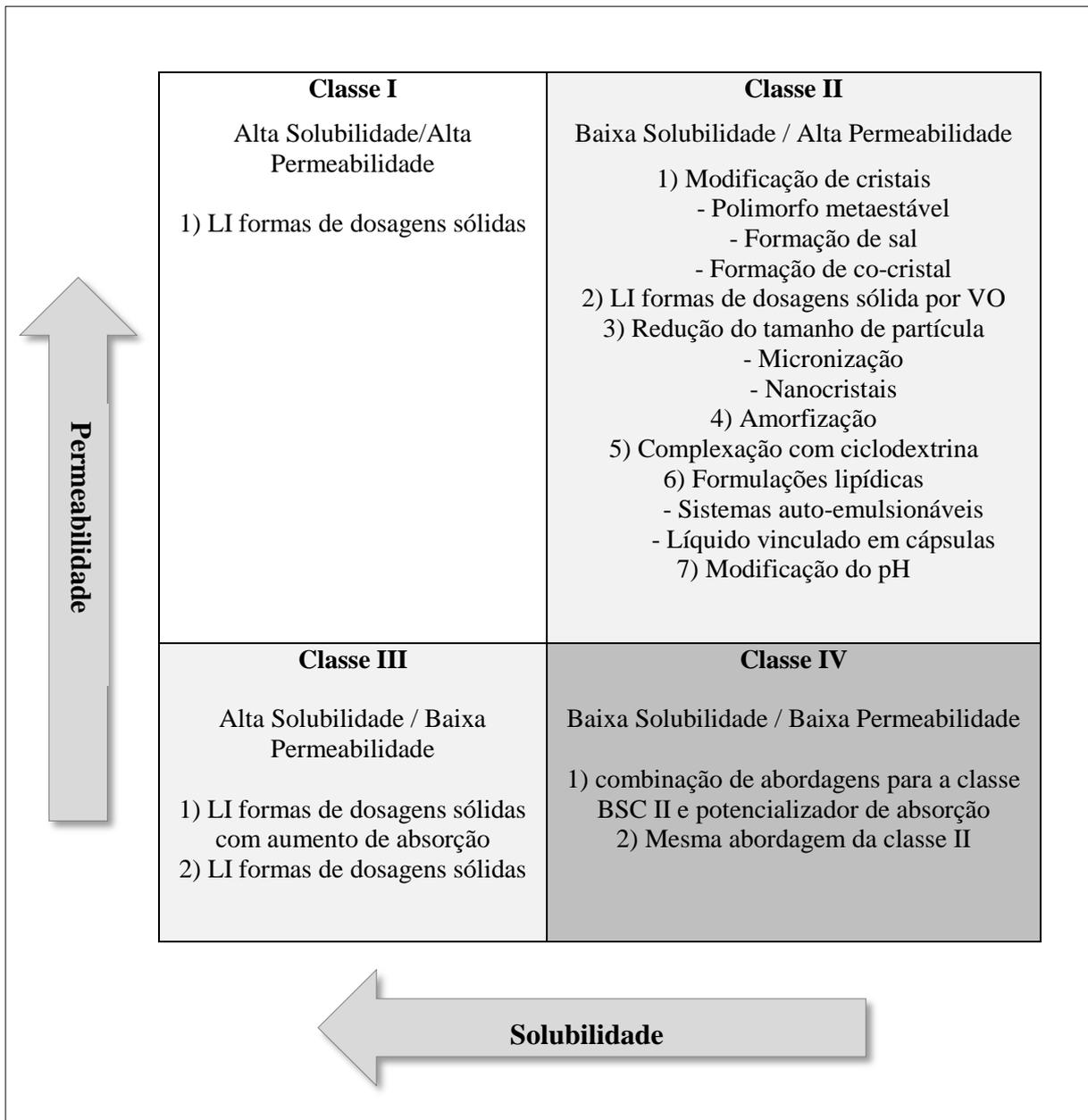
3.2. Sistema de Classificação Biofarmacêutica – SCB

De acordo com Kawabata et al. (2011) a solubilidade de um IFA é um dos parâmetros mais críticos para direcionar o estudo de formulação, visto ser pré-requisito à dissolução, podendo afetar a absorção e conseqüentemente a biodisponibilidade de um medicamento. O autor ainda acrescenta que cerca de 40% dos IFAs de uso oral com liberação imediata são praticamente insolúveis (menos de 100 g/mL) justificando a necessidade de uma melhor compreensão a cerca deste parâmetro no desenvolvimento de medicamentos.

O Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), proposto por Amidon et al. (1995), auxilia na previsão da absorção *in vivo* pois prediz o grau de solubilidade dos IFAs. Araújo et al. (2010), em seu artigo sobre medicamentos genéricos no Brasil, esclarece sobre as quatro classes de IFAs contidas no SCB. Os IFAs de Classe I são os altamente solúveis e altamente permeáveis; os de Classe II são os de baixa solubilidade e alta permeabilidade; já os da Classe III apresentam alta solubilidade e baixa permeabilidade; os da Classe IV são aqueles pouco solúveis e pouco permeáveis.

Na Figura 3 são demonstradas possíveis estratégias para solucionar os inconvenientes encontrados nos IFAs pertencentes a cada classe. Andrews (2010), De Souza e Bernkop-Schnürch (2014) afirmam em seus estudos que embora o SCB não seja um sistema fidedigno para avaliação da estabilidade do IFA no trato gastrointestinal, sabe-se que ele tem sido amplamente utilizado para direcionar os estudos de pré-formulação no desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Assim como Nainar et al. (2012), em revisões bibliográficas, destaca a aplicação do SCB na correlação de dados *in vitro* / *in vivo* (CIVIV) nos perfis de dissolução dos IFAs.

Figura 3. Estratégias de vinculação do IFA em formulação farmacêutica com base no SCB.



*Legenda LI – Liberação Imediata VO – via oral

Fonte: Adaptado de Kawabata, 2011, p 2 .

3.2.1 IFAs classe II do SCB

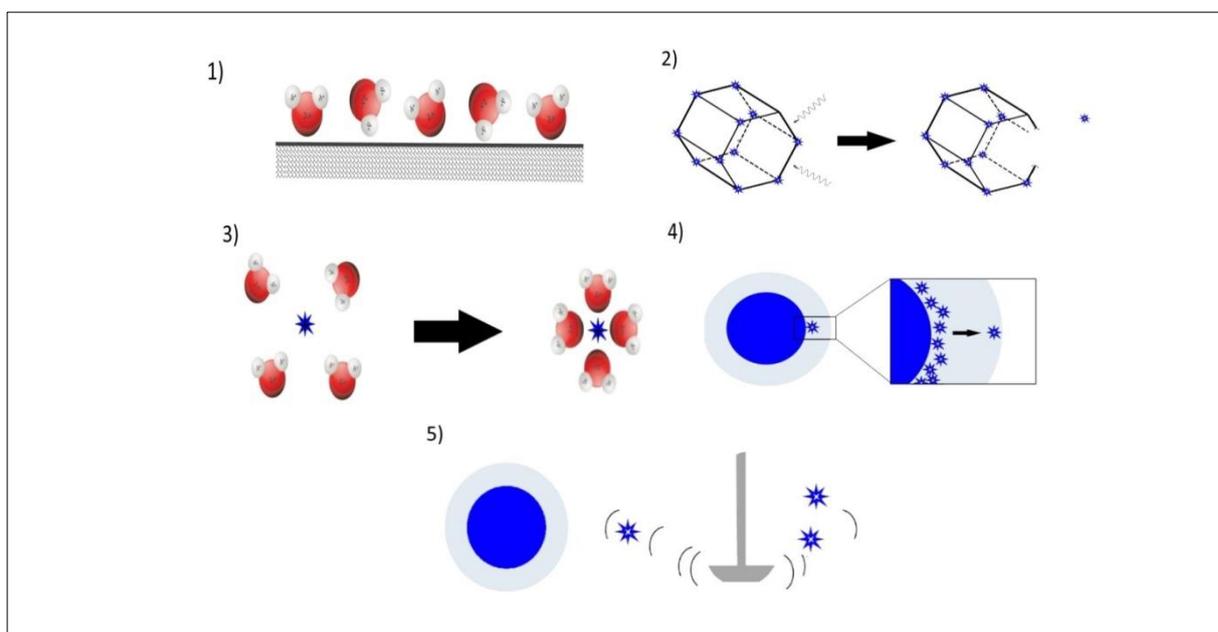
Os IFAs que apresentam baixa solubilidade aquosa podem ser viabilizados utilizando algumas das estratégias explanadas na Figura 3. Hatori et al. (2013) em seus trabalhos faz uma relação entre os processos de desintegração e dissolução de uma partícula sólida,

explicando que a área da superfície específica exposta da partícula aumenta em média por desintegração e diminui pela dissolução. Pode-se entender que quanto melhor for o processo de desintegração de um sólido mais fácil será a sua dissolução no meio em que está sendo submetido. Sendo assim a dissolução é controlada pela desintegração e difusão. Porém o processo de dissolução ocorre mais rapidamente quando comparada ao processo de difusão, assim como descreve Kim e Simon (2012).

Para melhor compreender as afirmações de Hattori et al. (2013), Kim e Simon (2012) é necessário esclarecer alguns aspectos sobre o processo de difusão, afirmando se tratar de um transporte espontâneo de substâncias dissolvidas em gases, líquidos ou sólidos, de regiões mais concentradas para as de menor concentração. Desta forma, se uma IFA apresenta uma solubilidade muito baixa em água e / ou se a sua taxa de dissolução no local de administração for muito baixa, apenas pequenas quantidades desta substância tornar-se-ão disponíveis para difusão.

Siepmann e Siepmann (2013) propõem em seus trabalhos algumas estratégias para aumentar o processo de dissolução de partículas com baixa solubilidade aquosa (Figura 4), dentre elas estão: o umedecimento da superfície da partícula com água; a quebra de ligações do estado sólido (por ex.: sólido cristalino), solvatação do IFA/molécula/íon/átomo individualizado, difusão do IFA/molécula/íon/átomo individualizado através de uma camada não saturada em torno da partícula do IFA, convecção na massa fluida saturada. Maulvi et al. (2001), Gursoy et al. (2004) e Frizon et al. (2013) ainda descrevem outras estratégias como a redução do tamanho de partícula, a utilização de agentes tensoativos, a formação de sal, ajustes de pH, formulação de pró-IFAs, formação de complexos com ciclodextrinas.

Figura 4. Etapas envolvidas na dissolução de uma partícula de IFA sólida num líquido aquoso



***Legenda:** Ilustração esquemática dos cinco grandes etapas, que estão geralmente envolvidas na dissolução de uma partícula de IFA sólida num líquido aquoso: (1) umedecimento da superfície da partícula com água, (2) quebra de ligações do estado sólido; ex.: no sólido cristalino, (3) solvatação do IFA/molécula/ion/átomo individualizado, (4) difusão do IFA/molécula/ion/átomo individualizado através do líquido, camada não saturada em torno da partícula do IFA, (5) convecção na massa fluida saturada.

Fonte: Siepmann, Siepmann, 2013, p 15.

3.3. Estudo de Caracterização no estado sólido

De acordo com Pombal et al. (2010) e De Winter et al. (2013), as alterações no estado sólido de uma substância, muitas vezes têm influência significativa sobre o seu desempenho e podem ser atribuídas a fatores internos ou externos, tais como a temperatura, reações de oxidação, hidrólise, alteração do tamanho de partícula, desintegração de uma suspensão/emulsão e adsorção de água. Estas modificações, normalmente estão relacionadas à degradação do composto e podem afetar diretamente a sua estabilidade.

Mortko et al. (2013) classifica a estabilidade de um IFA em aspectos físicos e químicos. Para este autor a estabilidade física é representada pela resistência de um sólido em converter-se a estados polimorfos, hidratos, solvatos e amorfos; e a estabilidade química em resistir à decomposição química. Por ser um parâmetro de extrema importância na garantia da qualidade e segurança do insumo farmacêutico, Mahlin e Bergström (2013) afirmam que é necessário o desenvolvimento de metodologias analíticas eficientes para elucidar as possíveis

alterações no decorrer de todo o processo. Desta forma uma caracterização bem sucedida e estudos de estabilidade bem conduzidos são fundamentais para êxito na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de uma pré-formulação.

Maheswaram et al. (2013), Moffat, Qi, Craig (2014) e Xu et al. (2014) descrevem algumas das abordagens mais utilizadas no estudo de caracterização de sólidos. Dentre elas destacam-se a calorimetria exploratória diferencial (DSC), a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), a espectroscopia de Raman e a difração de raios-X de pó (DRX).

3.4 Técnicas Analíticas

Para uma melhor compreensão das propriedades básicas dos insumos farmacêuticos ativos, dos excipientes e das interações IFA-excipiente, é necessário que esses compostos sejam analisados isoladamente ou em misturas contendo diferentes proporções, condições de umidade, temperatura e tempo de armazenamento. As técnicas analíticas são excelentes na condução destes estudos, pois além de requererem um período de tempo relativamente curto, necessitam apenas de pequena quantidade de substância ativa, conforme Bikiaris et al. (2005) explica em seus trabalhos.

3.4.1 Análise térmica

A temperatura é um dos fatores externos mais críticos para o processo de desenvolvimento farmacêutico, podendo afetar diretamente a estabilidade de um IFA, conforme mencionado anteriormente, assim a utilização das técnicas analíticas torna-se fundamental, entre estas técnicas, as mais utilizadas para avaliação da exposição dos insumos frente às mudanças de temperatura são as de análise térmica, a qual fornece dados quantitativos termodinâmicos e cinéticos das propriedades destes insumos. Silva, Paola, Matos, (2007) Klimova, Leitner (2012) e Galvão et al. (2015), destacam a identificação e análise da pureza de materiais, estudos de compatibilidade, determinação de temperaturas e entalpias características de mudanças de estados físicos (fusão e vaporização), transformações de fases e reações e avaliação da cinética de decomposição térmica, como parâmetros avaliados pelas técnicas termoanalíticas.

A análise térmica pode ser utilizada isoladamente ou em conjunto com outras técnicas para acompanhar tais eventos, obtendo-se uma boa correlação de dados durante o todo o desenvolvimento. Bikiaris et al. (2005), Andrade et al. (2007), Maheswaram et al. (2013), Moffat, Qi, Craig (2014) e Xu et al. (2014), citam a difração de raios-X (DRX), RMN de estado sólido, FT-Raman, FT-IR, microcalorimetria isotérmica, espectroscopia de massas (MS), cromatografia gasosa (CG) ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) como excelentes técnicas para uma correlação de dados. Comumente, as técnicas termoanalíticas aplicadas com maior frequência no âmbito farmacêutico são a termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA), a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e calorimetria exploratória diferencial acoplada ao sistema fotovisual (DSC fotovisual) como Araújo et al. (2006) descreve.

Rodante et al. (2002), Bazzo e Silva (2005) também compartilham da afirmação de que embora a análise térmica não substitua os estudos convencionais, os quais requerem longos períodos de armazenamento das amostras, sob condições controladas de temperatura e umidade, as técnicas termoanalíticas apresentam a vantagem de realizar estudos de forma segura e extremamente rápida, analisando parâmetros de estabilidade, possibilitando assim a escolha dos excipientes para que se conduzam formulações mais estáveis.

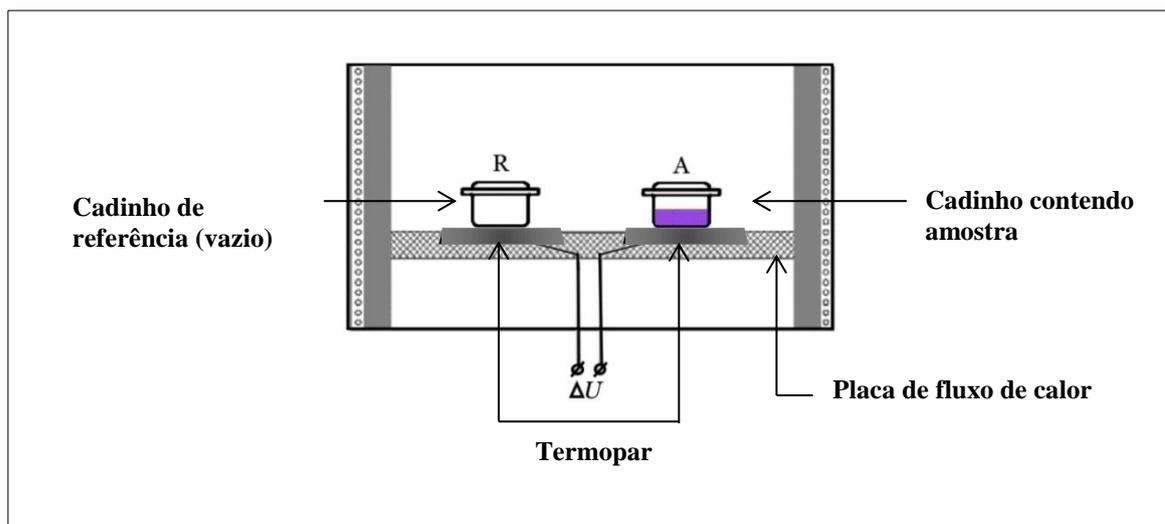
3.4.1.1 Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC)

Dentre as técnicas analíticas de caracterização acima referidas, a calorimetria de varredura diferencial (DSC) é uma ferramenta comumente utilizada para medir a diferença de fluxo de calor entre a amostra de análise e um material de referência em função de um programa de aquecimento ou resfriamento, assim como descrito por Oliveira (2011).

Donga e Hunt (2005) descrevem o DSC como sendo um equipamento constituído por um arranjo de termopar, munido de uma célula de referência (normalmente um cadinho vazio) e outra contendo a amostra a ser analisada a temperatura constante (Figura 5). Quando o forno é aquecido a uma taxa invariável, o calor flui através do disco e através da amostra de referência. Para Donga, Hunt (2005), Oliveira (2011) e Shah et al. (2013), a maioria dos controladores de DSC funcionam com o sinal medido pela diferença de temperatura (fluxo de calor) entre a amostra e o material de referência. Esta diferença pode ser traduzida em termos de variação de entalpia, ΔH , onde há formação de picos de DSC, caracterizando um comportamento de primeira ordem; ou variação de capacidade calorífica, onde não há a

formação de picos de DSC, sendo caracterizado um comportamento de segunda ordem. A aplicação desta técnica é basicamente na caracterização térmica, determinação da pureza de IFAs, estudos de compatibilidade, detectando transformações de fase, incluindo fusão, miscibilidade, as transições vítreas, e recristalização.

Figura 5. Esquema de equipamento para análise de DSC.



Fonte: Adaptado de DONGA, HUNT, 2005, p. 547.

3.4.1.2. DSC acoplado a um sistema fotovisual

Quando uma mistura de sólidos, constituída por um ou mais IFAs e excipientes, é analisada por DSC pode haver a solubilização do IFA com um dos excipientes do sistema. Normalmente esta solubilização está relacionada com o ponto de fusão de um dos componentes da formulação conforme afirmam Oliveira (2011), Klimova e Leitner (2012), ou seja, o excipiente com ponto de fusão mais baixo que o IFA pode solubilizá-lo, alterando assim o perfil de análise, o que não ocorre quando há a presença de cristais do IFA intactos, o qual funde na faixa adequada, não havendo interferência nas análises de compatibilidades estudadas. A utilização do sistema fotovisual acoplado ao DSC proporciona uma melhor visualização a cerca deste e de outros eventos, tais como a presença de água e/ou possíveis impurezas em insumos farmacêuticos.

De acordo com Lira et al. (2007), Böer et al. (2013) e Galvão et al. (2015) o sistema de visualização consiste de um microscópio acoplado na parte superior do equipamento de DSC e é conectado a uma câmera fotográfica, permitindo a captura de imagens das alterações na

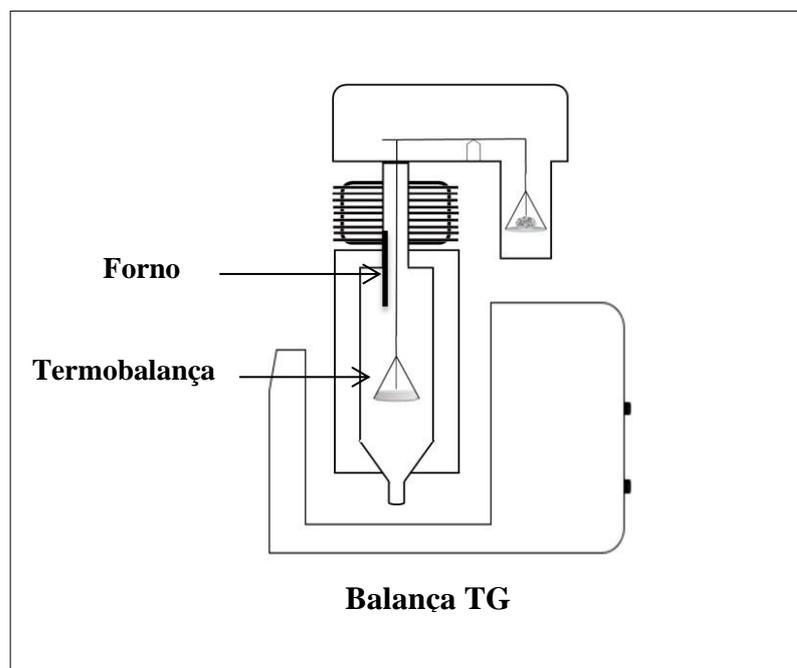
superfície da amostra submetida ao aquecimento ou resfriamento, em temperatura e tempo similares ao DSC convencional. Assim, o DSC fotovisual torna-se um técnica bastante útil para confirmação dos dados obtidos pelas técnicas DSC e TG.

3.4.1.3. Termogravimetria (TG)

Para Oliveira (2011), a termogravimetria (TG) é utilizada para medir a variação de massa em função da temperatura com uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento. É utilizada para realizar caracterização, determinação de pureza e de umidade, identificação de pseudopolimorfismo, avaliação da estabilidade de IFAs e medicamentos e em estudos de cinética de degradação.

Conforme Silva, Paola, Matos (2007) e Galvão et al. (2015) a termobalança presente no equipamento termogravimétrico, utilizada para a execução dos experimentos, fornece alta sensibilidade, reprodutibilidade além de gerar respostas rápidas às variações de massa (Figura 6). As curvas obtidas fornecem informações relativas à composição e estabilidade térmica da amostra, dos produtos intermediários e do resíduo formado.

Figura 6. Esquema de equipamento para análise de TG



Fonte: Adaptado de ÁVILA, CRNKOVIC, MILIOLI, 2006, p.1245.

Le-Ngoc Vo (2013) ainda descreve outras aplicações comuns desta técnica, podendo-se citar a determinação de umidade, fator muito importante para acompanhamento do parâmetro de estabilidade e controle microbiológico, além de ser aplicada para averiguação do conteúdo de solvente presente na amostra estudada, bem como a decomposição, vaporização ou temperaturas de sublimação. Embora apresente muita aplicabilidade, esta técnica não é eficaz para análise de materiais os quais não sofrem variação de massa durante a degradação.

3.4.2. Espectroscopia de Infravermelho

De acordo com Zarbielli et al. (2006), os métodos espectrofotométricos são frequentemente empregados em análises farmacêuticas devido a sua facilidade de execução, baixo custo, além de propiciar sua utilização no controle de qualidade de rotina de inúmeros produtos farmacêuticos. Para Silverstein, Bassler e Morrill (2006) esta técnica não só fornece identificações únicas para cada molécula, como também identifica grupamentos funcionais independentemente da molécula a que pertencem. Ainda acrescenta que é uma técnica rápida e com o mínimo ou nenhuma preparação de amostra necessária para a caracterização e elucidação de estrutura molecular, na qual os grupamentos funcionais vibram quando absorvem a radiação do infravermelho em determinado número de onda que pode estar compreendida na seção do espectro eletromagnético entre os valores de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$.

Essas vibrações geradas pela absorção deste tipo de radiação são decorrentes de deformações ou estiramentos das ligações químicas as quais podem estar de modo simétrico, assimétrico, de maneira angular ou tesoura (“scissor”), torção (“twist”), balando (“wagging”) ou rotação ou vibração, assim como Alvarez, Cutin, Della Védova (2002), Azzama, Bashirb, Shekhahe, (2011), Essid, Rzaigui e Marouani (2015) descrevem em seus estudos.

Esta técnica, nem sempre foi considerada como uma prática fácil e rápida de ser executada, para De Souza e Ferrão (2006), a espectroscopia na região do infravermelho médio era pouco usada em análises quantitativas, devido a algumas limitações da técnica. Com o advento da transformada de Fourier na espectroscopia por infravermelho (FTIR), associada ao surgimento dos microprocessadores digitais e de técnicas computacionais avançadas, ela atingiu um patamar onde consegue ser utilizada com rapidez e facilidade para executar análises de caracterização, compatibilidade e estabilidade de formulações contendo misturas complexas de IFAs sem a necessidade de qualquer separação prévia de seus componentes.

3.5. Estabilidade térmica

A estabilidade de um produto farmacêutico está diretamente ligada à sua eficácia e segurança. Conforme a RE nº1/2005 – ANVISA – depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação assim como do tipo e propriedades dos materiais de embalagem. No Brasil, aplicam-se algumas resoluções para estudo de estabilidade tais como a RE nº1/2005 (BRASIL, 2005), a qual visa à determinação de prazos de validade de produtos farmacêuticos, assim como as RDCs Nº 45/ 2012, que dispõe sobre a realização de estudos de estabilidade de IFAs, e Nº 58/2013, que estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos (BRASIL, 2012; BRASIL, 2013).

Para De La Roca Soares et al. (2011) e Shamsipur et al. (2013) as técnicas termoanalíticas utilizadas para conduzir os estudos de estabilidade são rápidas, precisas e requerem pequena quantidade de amostra. Fornecem informações a cerca dos parâmetros cinéticos, muito úteis na previsão de desempenho de IFAs, como por exemplo, o " prazo de validade " assim como descrevem Sovizi (2010), Wu, Zhang e Watanabe (2011).

O conceito de cinética química foi originalmente formulado com base em estudos empíricos de reações homogêneas na fase gasosa. Para o estado sólido, este conceito de cinética, pode ser aplicado devido às semelhanças com algumas reações homogêneas. Um dos objetivos principais para a realização destes testes é a elucidação da miscibilidade / incompatibilidade bem como a predição dos parâmetros cinéticos de decomposição do sólido com base nos cálculos dos parâmetros de Arrhenius. Sovizi (2010), De La Roca Soares et al. (2011), Salvio-neto, Matos (2011) e Tiça et al., 2013) afirmam que quando as reações envolvem a perda de massa (Δm) em função da temperatura, o estudo da cinética de reação pode ser realizado por termogravimetria em condições isotérmicas e não-isotérmicas, respectivamente utilizando-se as equações de Arrhenius e Ozawa o qual estabeleceu as bases teóricas da cinética termoanalítica assim como Koga (2013) descreve em seu artigo

Os estudos térmicos estabelecidos nas referidas resoluções são realizados de maneira isotérmica. Assim a aplicação do modelo de Arrhenius é importante, neste caso, pois se permite estender a mesma ideia de avaliação térmica sem variação da temperatura para que se possa chegar a uma conclusão sobre a estabilidade térmica de determinado IFA.

O cálculo da constante da cinética de reação é feito através da equação de Arrhenius (Equação 1) (ÁVILA, CRNKOVIC, MILIOLI, 2007).

$$K(T) = A.e^{-E_a/RT} \quad (\text{Eq. 1})$$

A = fator de frequência ou termo pré-exponencial

E_a = energia de ativação

R a constante geral dos gases (8,31 J.mol⁻¹.K⁻¹)

T = temperatura absoluta (K)

3.6. Dispersões Sólidas

Pandya, Mehta e Gohel (2015) afirmam que cerca de 80 % dos produtos farmacêuticos mais comercializados hoje são administrados por via oral e mais de 40% dos IFAs recentemente descobertos apresentam elevada lipofilicidade – muitas vezes associados à alta atividade – porém possuem baixa solubilidade em água. Para Nagy et al. (2015), a baixa solubilidade dos IFAs em fluidos aquosos gastrointestinais dificulta níveis sanguíneos terapeuticamente relevantes, uma vez que a solubilidade é requisito prévio à absorção.

Diversas técnicas empregadas no âmbito farmacêutico possibilitam por meio de diferentes processos o aumento da solubilidade dos IFAs fracamente solúveis em meio aquoso. Maulvi et al.(2001), Gursoy et al. (2004), Vasconcelos et al. (2007) e Frizon et al. (2013) citam a redução do tamanho de partícula, a utilização de agentes tensoativos, a formação de sal, ajustes de pH, pró-IFAs, complexação do IFA a agentes de inclusão, a obtenção de dispersões sólidas com carreadores, como técnicas eficazes no aumento da solubilidade destes IFAs.

No entendimento de Karavas et al. (2006), Waard et al. (2008) e Frizon et al. (2013) a obtenção das dispersões sólidas representa uma técnica farmacêutica bastante útil para aumentar a dissolução dos insumos pertencentes à classe II e IV do SCB. Sankula, Kota e Nissankarrao (2014) esclarecem que as dispersões sólidas são um grupo de produtos sólidos constituídos por pelo menos dois componentes diferentes, em geral, uma matriz (agentes dispersantes) hidrofílica e um composto hidrofóbico. A matriz pode ser cristalina ou amorfa e o IFA pode ser disperso, molecularmente, nestas partículas amorfas (clusters) ou em partículas cristalinas. A carboximetilcelulose (CMC), o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), o

polivinilpirrolidona (PVP) e os polietileno-glicóis (PEG) de 4000 e 6000, ou materiais de baixo peso molecular, tais como os açúcares, são as matrizes mais utilizadas para a produção de dispersões sólidas.

Frizon et al. (2013) explica como ocorre o aumento da performance do IFA partindo-se da dispersão sólida. Este autor afirma que a melhoria da dissolução está relacionada com três mecanismos diferentes: a molhabilidade do IFA, a redução do tamanho de partícula e a conversão do estado cristalino ao estado amorfo mais solúvel. Andrews et al. (2010), Kharshoum, Sanad e Abdelhaleem Ali (2013) ainda acrescentam que após a dissolução da dispersão sólida num meio aquoso, o veículo irá dissolver-se rapidamente, liberando finas partículas coloidais do IFA com área superficial muito elevada, resultando assim no aumento da taxa de dissolução.

No entanto, as dispersões amorfas do IFA não são termodinamicamente estáveis, tendendo a recrystalizarem-se a sua forma mais estável, durante o período de armazenagem. A presença de um polímero hidrófilo na dispersão sólida parece manter o IFA na forma amorfa por períodos prolongados, servindo assim para melhorar a sua dissolução, assim como afirmam Leuner, Dressman (2000), Valizadeh et al. (2007), Verreck et al. (2003), Al-obaidi et al. (2013). Desta forma, além da obtenção da dispersão sólida, é necessária uma melhor compreensão acerca do seu comportamento físico-químico para que se possa garantir a estabilidade e eficácia deste produto.

3.6.1 Obtenção de dispersões sólidas

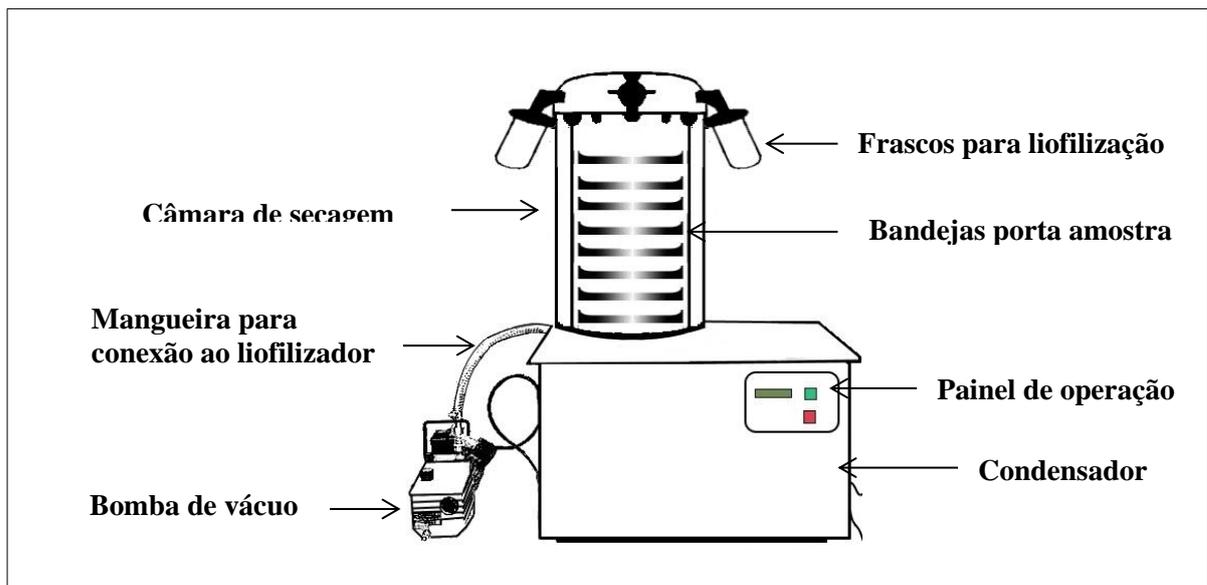
De acordo com Le-Ngoc Vo (2013), Nguyen et al. (2015), existem basicamente três maneiras de se obter as dispersões sólidas. Dentre elas estão a fusão (agitação em banho a frio, Spray congealing, extrusão por fusão a quente, nitrogênio líquido), evaporação do solvente (secagem a vácuo, rota-evaporação, aquecimento na placa quente, ‘spray drying’, liofilização, co-precipitação, congelamento ultrarrápido, revestimento em leito fluidizado) e fusão do solvente. No método de evaporação do solvente Nguyen et al. (2015) ainda acrescenta que o IFA e o agente dispersante estão completamente dissolvidos num solvente volátil tal como etanol, clorofórmio, ou uma mistura de etanol e diclorometano a uma temperatura baixa para evitar a degradação térmica dos componentes.

A técnica de liofilização, também conhecida como criodesidratação ou criosecagem (“freeze-drying”), vem sendo amplamente descrita na literatura como um método vantajoso

de escolha para uma vasta gama de aplicações farmacêuticas, submetido a desenvolvimento contínuo e constante expansão. Garcia, (2009) e Kasper et al. (2013) acrescentam que se trata de um processo diferenciado de desidratação de produtos, pois ocorre em condições especiais de pressão e temperatura, possibilitando que a água previamente congelada (estado sólido) passe diretamente ao estado gasoso (sem passar pelo estado líquido).

De acordo com os estudos de Dragoi, Curteanu e Fissore (2012), para a realização desta técnica é necessário que a amostra previamente congelada seja colocada nas prateleiras do equipamento de liofilização (Figura 7) a uma temperatura reduzida. A diminuição da pressão promove a sublimação da água presente na amostra (água livre), constituindo o processo de secagem primária. Após a eliminação da água livre, a pressão é ainda mais reduzida promovendo o processo de dessecção, concluindo-se a etapa de secagem secundária.

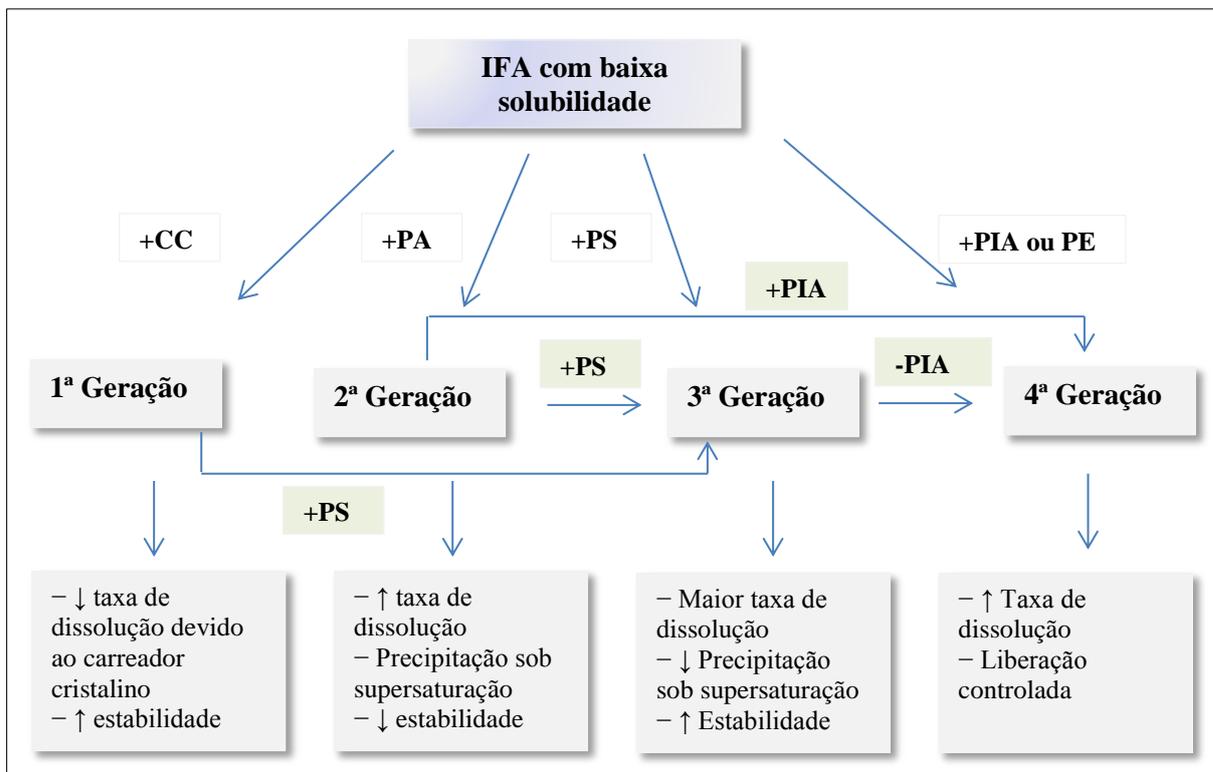
Figura 7. Esquema de equipamento para liofilização



3.6.2 Classificação das dispersões sólidas

Dependendo do estado físico do agente dispersante, cristalino ou amorfo, as dispersões sólidas são divididas em cristalinas e amorfas, respectivamente. As dispersões sólidas podem também ser classificadas em quatro gerações (Figura 8) com base na sua composição, conforme explicam Le-ngoc Vo, Park e Lee (2013).

Figura 8. Composição e propriedades de quatro gerações de dispersões sólidas



*Legenda CC: carreador cristalino, PA: polímero amorfo, PS: polímero surfactante, PIA: polímero insolúvel em água, PE: polímero com poder de entumescimento, SF: surfactante, (↑): aumento, (↓): decréscimo.

Fonte: Adaptado de Le-Ngoc Vo, 2013, p 800.

3.6.2.1 Primeira geração

As dispersões sólidas cristalinas têm sido relatadas como pertencentes à primeira geração. Consistem de sistemas em que o IFA, o qual pode estar em formas de partículas amorfas ou moléculas separadas (soluções sólidas cristalinas), é disperso em uma matriz cristalina. O perfil de DSC para este sistema cristalino é caracterizado pela presença de um pico endotérmico de fusão (T_f) correspondente para o IFA cristalino e uma temperatura de transição vítrea característica (T_g) correspondente ao transportador cristalino. Ureia e açúcares tais como sorbitol e manitol são veículos bastante utilizados na produção de dispersões sólidas cristalinas. A principal desvantagem das dispersões sólidas cristalinas é a alta estabilidade termodinâmica dos carreadores, os quais apresentam menor taxa de dissolução quando comparada às dispersões sólidas amorfas. (THOMMES et al., 2011; SHAH ET AL, 2013; LE-NGOC VO, 2013).

3.6.2.2 Segunda geração

Segundo Baird e Taylor (2012) estes sistemas consistem em duas fases: uma dispersão de partículas finas do IFA cristalino em uma matriz amorfa ou duas fases amorfas de composição diferentes. Normalmente aplica-se quando há tendência de sólidos amorfos a cristalizarem-se a uma fase termodinamicamente mais estável.

Na dispersão sólida amorfa, o IFA é disperso em tamanho muito reduzido (moléculas, partícula amorfa ou pequenos cristais) e existe no estado supersaturado em carreadores amorfos forçando o processo de solubilização. A energia livre do IFA disperso na matriz é mais elevada quando comparada ao estado cristalino correspondente e pode levar a desvitrificação ao longo do tempo e sob condições de estresse, pondo em risco a sua vantagem de solubilidade. Formulações deste tipo geralmente mostram-se bem-sucedidas e taxas de dissolução mais rápidas (HU et al., 2013).

3.6.2.3 Terceira geração

Para Szúts et al. (2011), Baird e Taylor (2012). os sistemas de dispersão desta geração contêm um agente tensoativo, ou uma mistura de polímeros amorfos e tensoativos com a finalidade de atingir o mais alto grau de biodisponibilidade para IFAs pouco solúveis. A introdução desses componentes pode aumentar não só o perfil de dissolução, mas também a estabilidade físico-química do IFA. Os tensoativos mais comumente utilizados são o poloxamer, lauril sulfato de sódio, Tween 80 e polietilenoglicol – PEG.

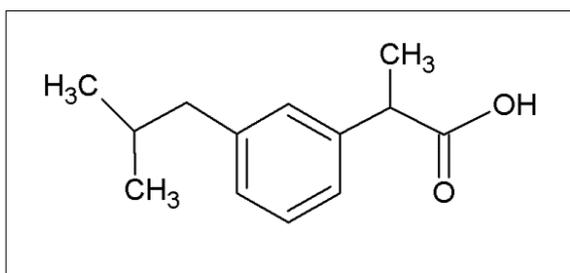
3.6.2.4 Quarta geração

Correspondem às dispersões sólidas com comportamento de liberação controlada, contendo um IFA com baixa solubilidade aquosa meia-vida curta. Sahoo et al. (2011) e Pajander et al. (2012) descrevem o HPMC, a etilcelulose, o Hidroxipropilcelulose (HPC), o Eudragid e o carbopol como polímeros comumente utilizados para viabilizar este tipo de dispersão. O principal mecanismo de liberação destas dispersões é por difusão ou erosão.

3.7 Ibuprofeno

Ibuprofeno (α -metil-4-(2-metilpropil)-benzeno, ácido benzoacético) é um ácido carboxílico que existe sob duas formas isoméricas: o enantiômero (S)-ibuprofeno, biologicamente ativo, e o enantiômero (R)-ibuprofeno, biologicamente inativo, o qual é convertido dentro do nosso organismo para a forma ativa. É um dos mais seguros e mais potentes anti-inflamatórios não-estereoidais (Figura 9), sendo comercializado de forma racêmica há cerca de 30 anos para o tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite e dor leve a moderada (EVANS, 2001). Apresenta baixa solubilidade aquosa e, portanto, baixa dissolução. O tempo para a concentração de pico no plasma (Tmax) é de cerca de 2 h e meia vida de 2 h conforme descrevem Elkordy, Essa (2010), Hussain et al. (2012) Pereira e Silva (2013).

Figura 9. Estrutura química do IFA ibuprofeno



Fonte: United State Pharmacopeia – USP, 2007.

3.7.1 Propriedades Físico-químicas

A Farmacopeia brasileira (2010) descreve o ibuprofeno como um pó branco ou quase branco, odor característico, sendo praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol, acetona, metanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetato de etila, mas solúvel em soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos. Apresenta ainda ponto de fusão de 75 °C a 78 °C, peso molecular de 206,28 g/mol e fórmula molecular C₁₃H₁₈O₂. Com teor de 98,5 % a 101,0 %.

3.7.2 Propriedades farmacodinâmicas e farmacológicas

O Ibuprofeno é um ácido relativamente fraco (pKa 4,4). Assim, um aumento do pH do meio tampão, faz aumentar sua solubilidade, conduzindo a uma maior absorção durante a dissolução no intestino (CHEN et al., 2012). Uma vez na circulação sistêmica, ambas as formas (R) - e (S) do Ibuprofeno ligam-se extensivamente à albumina (> 99%), o que representa baixo volume de distribuição em adultos, de aproximadamente 8-12 L.

Este IFA é um potente inibidor da ciclo-oxigenase (COX), *in vitro* e *in vivo*, reduzindo assim a conversão do ácido araquidônico a prostaglandinas G2 (PGG2), e derivados de tromboxano, que são mediadores do processo inflamatório (TIȚA et al., 2011). Duas diferentes isoformas da ciclo-oxigenase foram caracterizadas, a COX-1 e COX-2. A inibição da COX-2 atua apenas sobre o sistema enzimático de ação anti-inflamatória, enquanto que a inibição da COX-1 atua sobre o mesmo sistema enzimático promovendo também efeitos adversos de irritação gástrica (YING, CHENG, DAN, 2008; TIȚA et al., 2011).

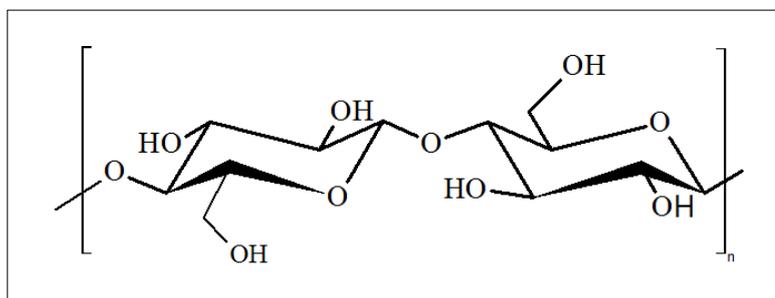
O metabolismo hepático (99%) é a principal via de eliminação. Metabólitos oxidativos de (S) - Ibuprofeno são formados principalmente através do citocromo P450 2 C9. A forma (R) sofre inversão quiral para (S) -Ibuprofeno por um caminho de três etapas incluindo 2-arylpropionyl-CoA epimerase e também é metabolizada pelo CYP2 C8 (BOSCARINO et al., 2013).

3.8 Agentes dispersantes

3.8.1 Carboxi Metil-Celulose – CMC

Taghizadeh, Rad, Abdollahi (2012), Tzhayik, Pulidindi e Gedanken (2014) descrevem a carboximetilcelulose (CMC) (Figura 10) como um derivado de celulose com grupos carboximetila ligados aos grupos hidroxilas das unidades de glicose. Tem sido frequentemente utilizado várias áreas, não só pelo baixo custo, mas também por apresentarem características biocompatíveis e biodegradáveis.

Figura 10. Estrutura química do polímero carboximetilcelulose – CMC



Fonte: Adaptado de Taghizadeh, Rad, Abdollahi, 2012, p. 1897.

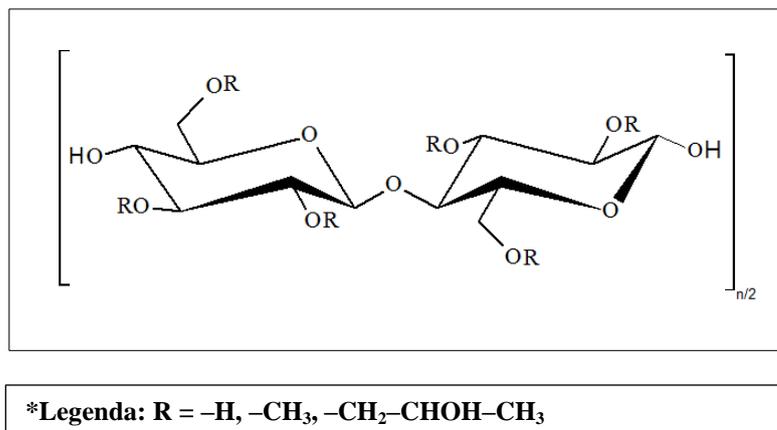
Conforme Haldorai e Shim (2014) a celulose é um composto com baixa solubilidade em água, porém os seus derivados, tais como carboximetilcelulose (CMC), são solúveis, devido à presença dos grupos hidroxila polares. Estes grupamentos permitem viabilizá-los como excelentes matrizes para obtenção de dispersões sólidas contendo insumos farmacêuticos fracamente solúveis em meios aquosos. Assim a escolha do polímero CMC foi baseada na literatura e em sua estrutura química.

3.8.2 Hidroxipropilmetilcelulose – HPMC

Derivado da celulose, da mesma forma que o CMC, o HPMC (Figura 11) bastante utilizado como aglutinante de comprimidos e agente de desintegração, agente de aumento da viscosidade e como agente dispersante para obtenção de dispersões sólidas de quarta geração (WEGIEL et al., 2013; PAJANDER et al., 2012).

Na liberação controlada a cadeia deste polímero relaxa quando entra em contato com os fluidos gastrointestinais. A água entra em contato com o sistema resultando em relaxamento cadeia de polímero, a dissolução do IFA, difusão deste através da rede polimérica hidratada, desseparamento da cadeia de polímero, erosão da matriz e das fronteiras que se deslocam (SIEPMANN et al., 2013).

Figura 11. Estrutura química do polímero hidroxipropilmetilcelulose – HPMC



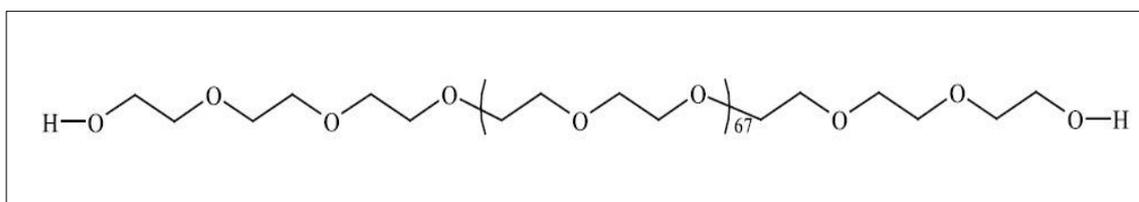
Fonte: Adaptado de Sakata, Yamaguch, 2011, p.1280.

3.8.3 Polietilenoglicol – PEG

Os PEGs são polímeros semicristalinos (Figura 12) utilizados como veículos na preparação de dispersões sólidas, devido às suas propriedades favoráveis de solução, baixos pontos de fusão e baixa toxicidade. São relatados também por aumentar a solubilidade, dissolução e a biodisponibilidade de muitos IFAs fracamente solúveis. (NEWA et al., 2008; BLEY, FUSSNEGGER, BODMEIER, 2010; SZUTS et al, 2011; BANDARI et al., 2013).

Este polímero foi selecionado no presente estudo por ser extensivamente utilizado e descrito na literatura, apresentando baixa toxicidade, alta tolerância fisiológica além de baixo custo (JANSSENS, et al. 2008; BLEY, FUSSNEGGER, BODMEIER, 2010; SZÚTS, et al. 2011).

Figura 12. Estrutura química do Polietilenoglicol – PEG 6000



Fonte: Adaptado de Hillgren, Aldén, 2002, p. 142.

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1 Material

Ibuprofeno matéria-prima (IBF), obtido a partir da Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. (Lote 11123849, Brasil), com teor de 99% (Apêndice A). Na obtenção das misturas físicas e das dispersões sólidas, os surfactantes utilizados foram: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (lote: ALL055008, All chemistry), polietilenoglicol (PEG) 6000 (lote: Q 1102 CP-01, Henrifarma) e carboximetilcelulose (CMC) (lote: 0101316789, Fragon).

4.2 Equipamentos

Foram utilizados neste estudo: balança analítica Sartorius modelo 2842; Liofilizador LioBras modelo L101; sistema de Análise Térmica – TG, DSC – Shimadzu; sistema purificador de água osmose reversa Gehaka modelo 20 LTH; Espectrômetro de IV Shimadzu IR Prestige-21.

4.3 Obtenções das misturas físicas e dispersões sólidas

As misturas físicas (MF), também chamadas de misturas binárias, foram obtidas a partir da incorporação de IBF ao excipiente, em uma proporção de 1:1 (m/m) (Quadro 1). Preparou-se este produto binário por agitação mecânica, onde o polímero foi misturado ao IFA e mantido sob agitação por 10 minutos a fim de garantir a homogeneidade da mistura.

Obtiveram-se as dispersões sólidas (DS) pelo processo de liofilização, a partir de uma dispersão aquosa do IBF e agente dispersante na proporção de 1:1 (m/m) (Quadro 1).

Utilizou-se um agitador mecânico para dissolver, em um aparato específico, o agente dispersante em quantidade suficiente de água para obter uma dispersão. Posteriormente incorporou-se o IFA a essa dispersão, a qual foi mantida sobre agitação por 15 minutos a fim de garantir a homogeneidade da mesma.

Após as dispersões ficarem prontas, as amostras foram acondicionadas em bandejas e congeladas num freezer a -20 °C durante 24 h. Em seguida as bandejas, foram colocadas no liofilizador com temperatura de -40 °C e vácuo de 1250 mmHg por 24 h.

Quadro 1 – Quantidade de IFA e surfactante utilizado para obtenção das misturas físicas e dispersões sólidas liofilizadas

Produtos obtidos	IFA (g)	CMC (g)	HPMC (g)	PEG (g)
IBF-CMC MF	3,0	3,0	-	-
IBF-HPMC MF	3,0	-	3,0	-
IBF-PEG MF	3,0	-	-	3,0
IBF-CMC LF	3,0	3,0	-	-
IBF-HPMC LF	3,0	-	3,0	-
IBF-PEG LF	3,0	-		3,0

4.4 Análises de espectroscopia com absorção na região do infravermelho

Os espectros de FTIR das amostras estudadas (misturas físicas e dispersões sólidas) do ibuprofeno foram obtidos em pastilha de brometo de potássio. Essas foram preparadas com 100 mg de KBr e 1 mg da amostra, após a homogeneização em grau dos pós, a mistura foi prensada a 9 Kg/ton. por 3 minutos sobre a vácuo. A pastilha formada foi analisada em um espectrofotômetro modelo de sistema Shimadzu IR Prestige-21 ao longo de um intervalo de 600 – 4.000 cm^{-1} . Os espectros obtidos foram analisados no programa *IR-solutions* da Shimadzu.

4.5. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e DSC-fotovisual

As curvas de DSC foram obtidas com um calorímetro da Shimadzu, modelo DSC-50, utilizando cadinhos de alumínio com cerca de 5 mg de amostras, com uma atmosfera de com N_2 e fluxo de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, submetidas ao aquecimento com razão de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, em intervalo de temperatura de 25-450 $^{\circ}\text{C}$. A célula de DSC foi calibrada com In^0 (p.f. 156,2 $^{\circ}\text{C}$) e Zn^0 (p.f. 419,4 $^{\circ}\text{C}$). Empregou-se, também, o ΔH_{fus} do In^0 (28,54 $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$) para calibração e/ou verificação do eixo do fluxo de calor. Realizou-se da mesma forma, antes das análises por DSC dos produtos em estudo, curvas em branco nas mesmas condições descritas anteriormente, empregando cápsulas de referência e da amostra vazias.

A caracterização do IFA por essa técnica foi realizada nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, sendo cada razão submetida à análise em triplicata. As amostras obtidas

neste estudo (misturas físicas e dispersões sólidas liofilizadas) foram analisadas na razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, na faixa de temperatura entre 25 e $450\text{ }^{\circ}\text{C}$, também realizadas em triplicatas.

Adicionalmente, procedeu-se a realização do DSC-fotovisual para o IBF, misturas físicas e dispersões sólidas liofilizadas, através do mesmo calorímetro acoplado a um sistema fotovisual da Shimadzu com câmara da Sanyo, modelo VCC-D520, conectado a um microscópio Olympus modelo SZ-CTV60.

As amostras foram acondicionadas em uma cápsula de alumínio e submetidas ao aquecimento, com variação de temperatura definida na faixa entre 25 a $450\text{ }^{\circ}\text{C}$, com uma razão de aquecimento de $5\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, sob as mesmas condições do fluxo de nitrogênio do DSC convencional. As imagens registradas foram capturas, em tempo real, pelo programa Asymetrix DVP 4.0 para observar as transições de fase na amostra com suas referidas temperaturas.

4.6 Estudos de compatibilidade

O estudo de compatibilidade física foi realizado pela correlação dos dados por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia com absorção na região do infravermelho (FTIR).

A análise dos dados obtidos por DSC foi realizada utilizando o software TASYs, e para IV o software IR Solution, ambos da Shimadzu.

4.8. Estudos de cinética de degradação

4.8.1 Termogravimetria (TG)

As curvas termogravimétricas dinâmicas e isotérmicas foram obtidas em ensaios realizados em termobalança modelo TGA 50 (Shimadzu) na faixa de temperatura de 25- $900\text{ }^{\circ}\text{C}$, cadinhos de alumina com 5 mg de amostras, sob atmosfera de nitrogênio e ar sintético (50 e $20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, respectivamente).

Realizaram-se antes das análises, por termogravimetria, dos produtos em estudo, curvas em branco nas mesmas condições descritas anteriormente, empregando-se o cadinho vazio, para cada condição experimental utilizada nos ensaios (curva branco). As curvas de TG dinâmica da IBF e das amostras estudadas (misturas físicas e dispersões sólidas) foram

realizados nas razões de aquecimento (β) de 10, 20 e 40 °C.min⁻¹ e cada razão foram realizadas em triplicata.

As curvas termogravimétricas dinâmicas foram analisadas utilizando o método de investigação da cinética pelo modelo de Ozawa, obtendo os parâmetros cinéticos do IFA, tais como, energia de ativação (E_a), fator de frequência (A) e ordem da reação (n). A análise da cinética foi realizada por meio do programa de análise cinética de TG instalado no próprio sistema de aquisição de dados da Shimadzu.

4.8.1.1 Estudo de Estabilidade Térmica

As curvas termogravimétricas do IFA e dos adjuvantes tecnológicos dos pré-formulados de ibuprofeno foram obtidas utilizando-se termo balança SHIMADZU, modelo TGA-50H, com razões de aquecimento de 10, 20, 40 °C.min⁻¹, até temperatura de 900 °C.

Para a realização da termogravimetria isotérmica, submeteu-se cada amostra (IFA, excipientes isolados, misturas binárias de IFA e excipiente, as dispersões sólidas liofilizadas) a um fluxo de 20 mL.min⁻¹ e β de 10 °C.min⁻¹ até uma temperatura 5 °C inferior àquela correspondente à isoterma ($T_{\text{isoterma}} - 5$ °C), seguido de β igual a 5 °C.min⁻¹ até atingir a temperatura da isoterma (T_{isoterma}), permanecendo nesta temperatura por 60 minutos. Após isto, β foi elevado à 30 °C.min⁻¹ até atingir a temperatura final de análise 900 °C. Os valores de T_{isoterma} escolhidos foram 125, 130, 135, 140, 145 °C.

Para as curvas termogravimétricas isotérmicas, utilizou-se outro modelo de cinética, sendo adotado o modelo de Arrhenius, a fim de determinar os parâmetros cinéticos [ordem de reação (n) e constantes de velocidade de decomposição (k)].

Nesse método utilizamos a equação de Arrhenius para avaliar os dados experimentais pelo modelo de ajuste. Assim, neste último método, para uma reação de ordem zero, a massa obtida diretamente dos dados termogravimétricos é plotada em função do tempo de acordo com a Equação 2:

$$m = m_0 - kt \quad (\text{Eq. 2})$$

Onde:

m = massa da amostra no instante 't'

m_0 = massa da amostra no instante t_0

k = constante da velocidade de degradação

t = tempo

Para uma reação de Primeira Ordem, a relação é do logaritmo da massa em função do tempo, representada pela Equação 3:

$$\ln m = \ln m_0 - kt \quad (\text{Eq. 3})$$

Onde:

$\ln m$ = logaritmo neperiano da massa da amostra no instante 't'

$\ln m_0$ = logaritmo neperiano da massa da amostra no instante t_0

k = constante da velocidade de degradação

t = tempo

Para uma reação de Segunda Ordem, o inverso da massa é plotada versus a temperatura de acordo com a expressão representada na Equação 4:

$$\frac{1}{m} = \frac{1}{m_0} + kt \quad (\text{Eq. 4})$$

m = massa da amostra no instante 't'

m_0 = massa da amostra no instante t_0

k = constante da velocidade de degradação

t = tempo

Sabe-se que a literatura técnica-científica relata que para determinar a ordem da reação pelo modelo de Arrhenius observa-se que a equação que descreve o mecanismo da reação será aquela que fornecer o melhor coeficiente de correlação (R^2), sendo o valor da constante de velocidade de decomposição (k) obtido pelo coeficiente angular desta reta.

4.6 Análises dos Dados

As curvas termogravimétricas, calorimétricas e diferenciais obtidas foram analisadas pelo programa TASYs da Shimadzu e com o uso do Microsoft Excel 2010 (*Microsoft*). Os gráficos obtidos foram plotados utilizando o programa estatístico OriginPro8.

RESULTADO E DISCUSSÃO

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização do IFA

Para os estudos de caracterização do IFA, foram utilizadas as técnicas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Calorimetria Exploratória Diferencial acoplada ao sistema fotovisual (DSC-fotovisual), termogravimetria (TG) e espectroscopia com absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

Para as curvas de DSC convencional, há o surgimento de um pico endotérmico em 79,19 °C com variação de entalpia de -91,39 J.g⁻¹, correspondente ao ponto de fusão do ibuprofeno (Figura 13), caracterizando uma IFA com estabilidade relativamente baixa, conforme dados relatados por Tiça et al. (2011), Chen et al (2012), More, Khomane, Bansal (2013) e Weatherley et al. (2013) Tabela 1.

Figura 13. Curvas de DSC do IFA nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min⁻¹.

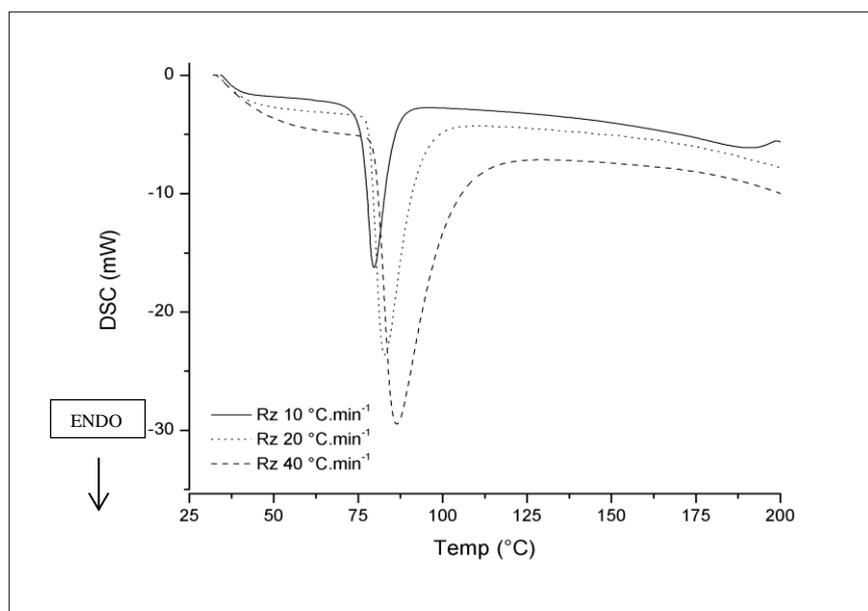


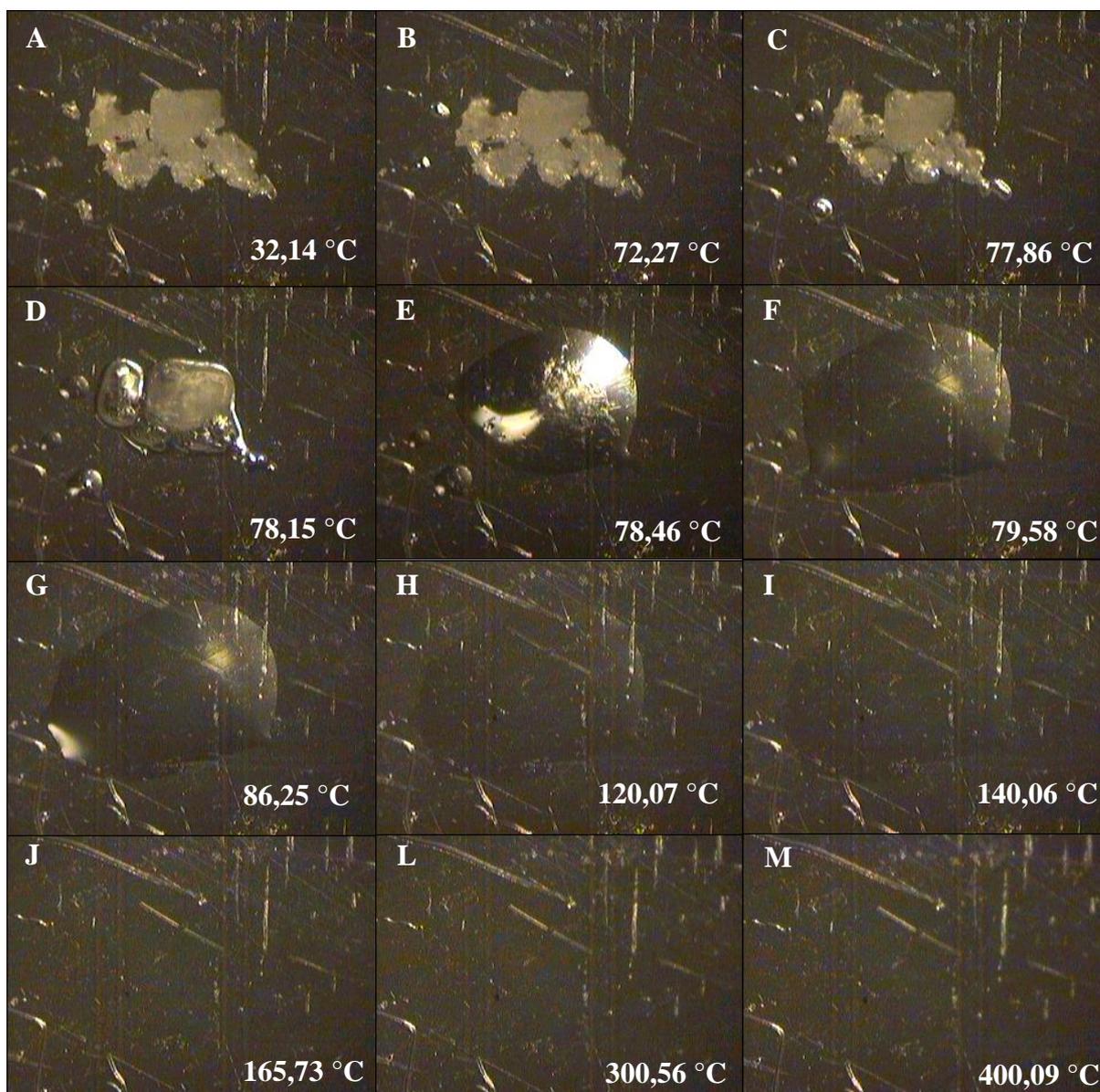
Tabela 1. Calorimetria exploratória diferencial nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min⁻¹.

(°C.min ⁻¹)	T _{inicial} °C	T _{pico} °C	T _{final} °C	Energia (J.g ⁻¹)	Eventos	Atribuição
10	71,95	79,19	84,32	91,39	1	Fusão
20	84,59	92,47	99,06	102,57	1	Fusão
40	91,57	101,71	110,03	108,14	1	Fusão

Estudos de cinética realizados por Ivanov e Tsokeva (2009) avaliando a estabilidade térmica do ibuprofeno em condições não isotérmicas demonstraram modificações no perfil das curvas de DSC a medida que se elevaram as razões de aquecimento. Observou-se no presente estudo tal modificação nos perfis das curvas de ibuprofeno. As T_{inicial} , T_{pico} e T_{final} aumentaram com a elevação da razão de aquecimento de 10 a 40 °C.min⁻¹. Assim para estes perfis, observam-se picos mais largos, com menor resolução para os valores maiores de razão de aquecimento. Esse fenômeno se deve a um relaxamento térmico da substância, conferindo maiores valores de entalpia, condizente aos dados relatados na literatura por Abioye, Kola-Mustapha e Ruparelia (2014).

Para as análises DSC acopladas ao sistema fotovisual, obtidas utilizando-se as mesmas condições do DSC convencional, observaram-se eventos de fusão com início em 72,27 °C (Figura 14.B) e ápice em 79,58 °C (Figura 14.B) onde o ibuprofeno encontra-se completamente fundido, confirmando os eventos endotérmicos presentes nas curvas de DSC conforme descritos anteriormente. O evento de fusão é acompanhado pelo processo de volatilização com perda de massa em 140,06 °C (Figura 14.I).

Figura 14. Fotovisual do ibuprofeno com razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.



Para as curvas termogravimétricas do ibuprofeno (Figura 15), obtidas sob atmosfera dinâmica de ar, observa-se apenas uma etapa de decomposição com perda de massa de 99,21, 94,96 e 96,94 % para as razões de aquecimento de 10, 20 e 40 °C.min⁻¹, respectivamente (Tabela 2).

Figura 15. Curvas de TG do IFA ibuprofeno nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min⁻¹ sob atmosfera de nitrogênio e ar sintético (50 e 20 mL.min⁻¹, respectivamente).

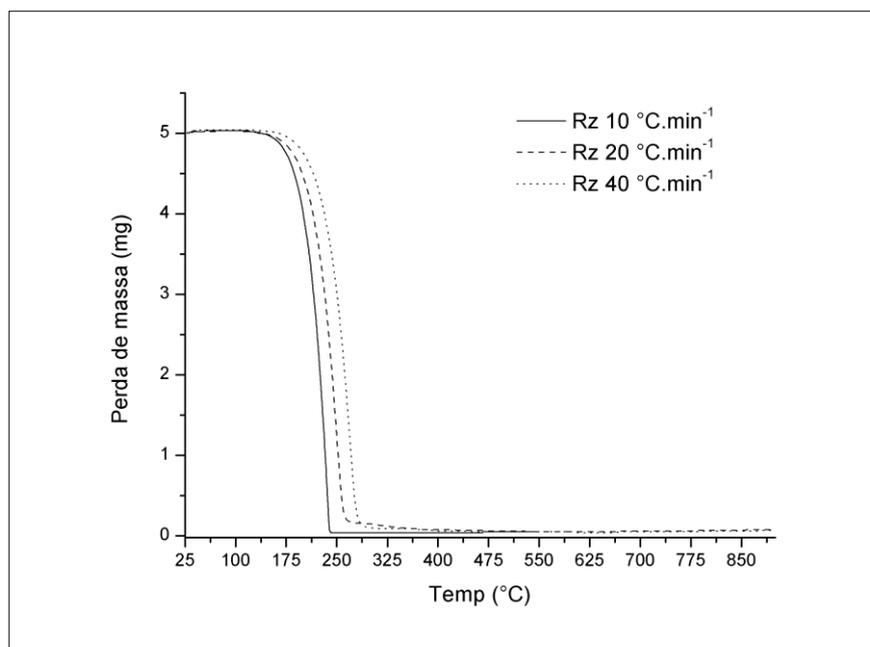


Tabela 2. Eventos termogravimétricos do IFA ibuprofeno nas razões de 10, 20, 40 °C.min⁻¹.

β (°C.min ⁻¹)	$T_{inicial}$ (°C)	T_{Final} (°C)	Δm (%)	Eventos	Atribuição
10	135,90	242,34	99,21	1	Decomposição por volatilização
20	159,16	276,94	94,96	1	Decomposição por volatilização
30	187,58	307,04	96,94	1	Decomposição por volatilização

De acordo com Matos, Mercuri e Barros (2009) a razão de aquecimento é um dos fatores que pode influenciar tanto o número de etapas, quanto o somatório dos valores de variação de massa, ou seja, quanto maior for a razão de aquecimento, haverá uma redução no tempo necessário para a ocorrência total do processo de volatilização, e assim, parte dos ligantes da molécula sofrerá decomposição térmica com carbonização.

Para as razões de aquecimento escolhidas neste estudo, não se observaram alterações no número de etapas de decomposição, apenas o deslocamento das temperaturas iniciais e

finais referentes ao evento de decomposição. A partir destas informações, a razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ foi escolhida para avaliar o comportamento do ibuprofeno presente nas misturas físicas e dispersões sólidas com os excipientes CMC, HPMC e PEG.

O espectro com absorção na região do infravermelho (FTIR) do ibuprofeno está representado na Figura 16 com os assinalamentos vibracionais característicos enumerados na Tabela 3, conforme relatados na literatura por Chen et al. (2012). Dentre os picos que caracterizam este IFA estão os da região 779 cm^{-1} , caracterizado por forte intensidade e referente à vibração de balanço de CH_2 . Na região de 1231 cm^{-1} observa-se o assinalamento para C-C. Observa-se ainda na região de 1721 cm^{-1} assinalamento de alta intensidade próprio de carbonila ácida $\text{C}=\text{O}$, dados semelhantes aos relatados por Elkordy, Essa (2010), Chen et al. (2012) e Nokhodchi et al. (2015).

Os picos de média intensidade em 2631 cm^{-1} e 2727 cm^{-1} são referentes aos assinalamentos de valência de vibração do tipo alongamento para o $\text{O}-\text{H}-\text{O}$. Em 2955 cm^{-1} alongamento assimétrico referente ao $-\text{CH}_3$, concernentes aos dados encontrados por Tiça et al. (2011), e referenciados por Ramukutty e Ramachandran (2012) como sendo os picos de impressões digitais do Ibuprofeno.

Figura 16. Espectro com absorção na região do infravermelho (FTIR) do ibuprofeno

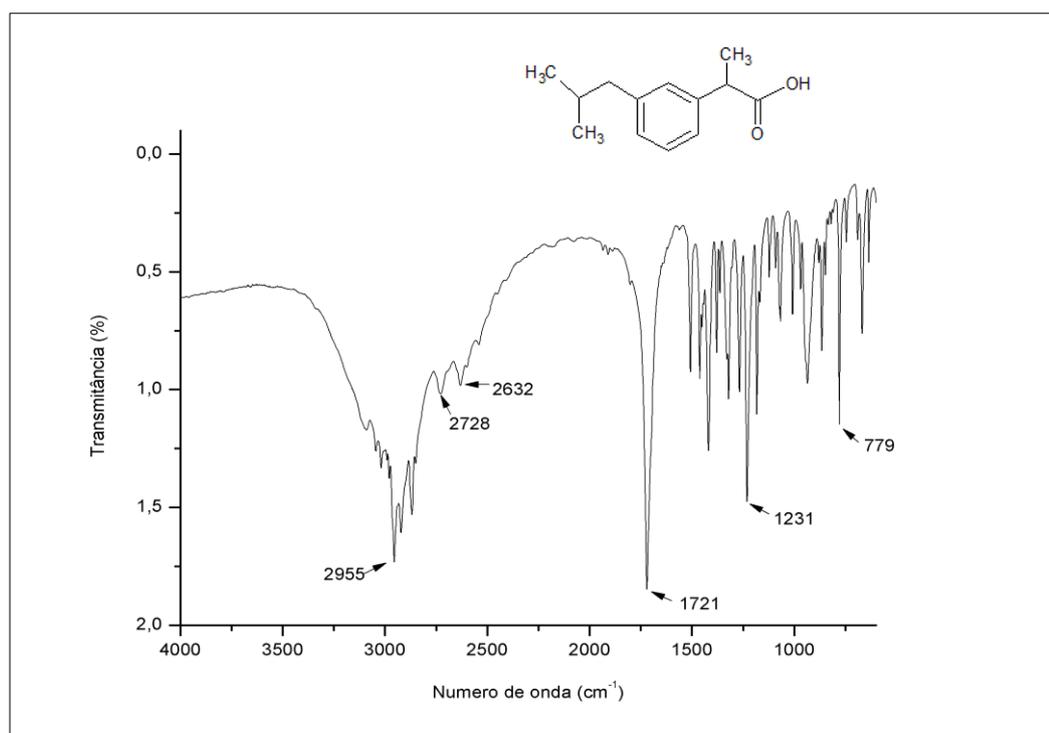


Tabela 3. Assinalamentos vibracionais característicos do Ibuprofeno

Assinalamento	Frequência relatada na literatura*	ν (cm ⁻¹)						
		IBF MP	CMC MF	CMC LIO	HPMC MF	HPMC LIO	PEG MF	PEG LIO
CH₂	779	779	779	779	779	779	779	779
C-C	1231	1231	1231	1231	1231	1231	1234	1231
C=O	1721	1721	1721	1721	1721	1721	1721	1719
O-H...O	2632	2631	2632	2632	2632	2631	2630	2630
O-H...O	2728	2727	2728	2728	2728	2728	2728	2728
CH₃	2955	2955	2955	2955	2955	2955	2955	2956

*referencia: S. Ramukutty and E. Ramachandran. Growth, spectral and thermal studies of ibuprofen crystals. Cryst. Res. Technol. 47, No. 1, 31 - 38 (2012).

5.2. Estudo de caracterização térmica e compatibilidade entre IFA e polímeros

O estudo de compatibilidade mais tradicional é o que envolve misturas físicas entre os componentes de uma formulação, para os estudos envolvendo substâncias sólidas. As curvas de TG e DSC do IFA e de cada excipiente investigado, bem como das dispersões sólidas de ibuprofeno com seus respectivos excipientes foram comparadas aos dados obtidos das misturas físicas na proporção de 1:1 m/m, utilizando as mesmas condições termoanalíticas. Esta relação binária foi selecionada para maximizar a probabilidade de observar quaisquer interações e é a proporção geralmente preferida para este tipo de estudo, assim como descrevem Roumeli et al. (2013) e Tița et al. (2014).

5.2.1 Caracterização térmica e compatibilidade entre IBF e CMC

Para a curva de DSC do polímero (Figura 17), há o surgimento de um pico endotérmico em 104,69 °C com variação de entalpia de -87,37 J.g⁻¹ referente à temperatura de transição vítrea T_g (Tabela 4).

Após o processo de t_g do CMC, observam-se ainda, na mesma curva, dois picos exotérmicos: um de maior intensidade em 297,03 °C e outro de menor intensidade em 318,75 °C com variação de entalpia de 50,65 e 14,77 J.g⁻¹, respectivamente, conforme descrito na Tabela 4. Dados referentes às temperaturas de transição vítrea do CMC são bem descritos nos trabalhos de Tongdeesoontorn et al. (2011) e Lin et al. (2013).

Figura 17. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min⁻¹ da mistura física com o polímero CMC.

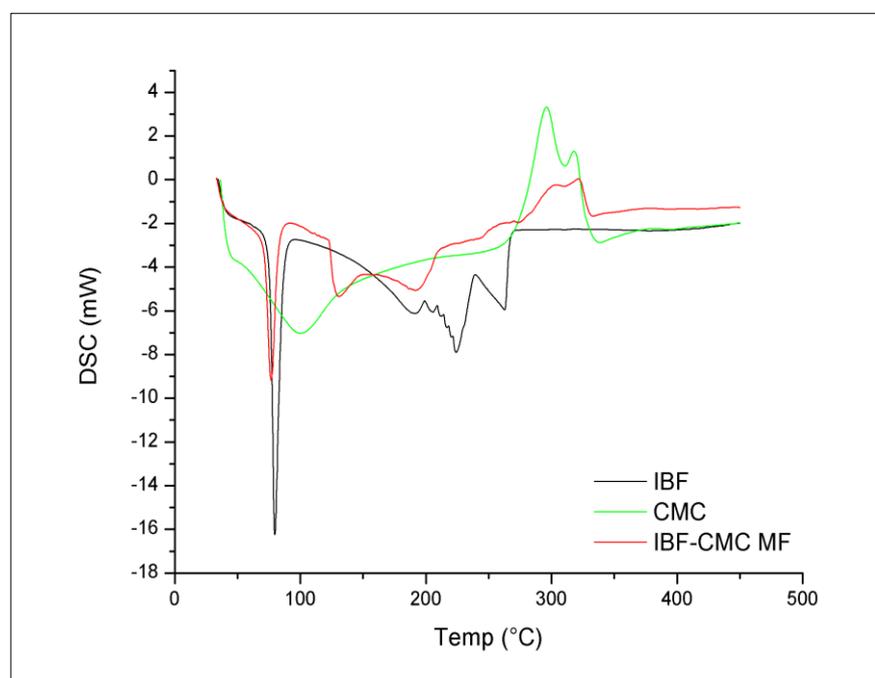


Tabela 4. Calorimetria exploratória diferencial do CMC na razão de aquecimento 10°C.min⁻¹.

Etapas	T _{inicial} °C	T _{pico} °C	T _{final} °C	Energia (J.g ⁻¹)	Eventos	Atribuição
1	74,00	104,69	127,35	87,37	1	Transição vítrea
2	285,28	297,03	305,03	50,65	1	Decomposição
3	313,56	318,75	325,42	14,77	1	Decomposição

O perfil de DSC da mistura física, contendo ibuprofeno e CMC (IBF-CMC MF), é representado por três picos endotérmicos, seguidos por eventos exotérmicos de decomposição (Tabela 5). O primeiro pico endotérmico é referente ao ponto de fusão da mistura, enquanto que o segundo pode estar relacionado à faixa de transição vítrea da amostra, a qual aparece

em 139,51 °C, dados estes reforçados ao analisar-se a letra F da Figura 18. O terceiro pico endotérmico surge devido ao processo de absorção de energia requerida para posterior decomposição da amostra, conforme descreve Matos, Mercuri e Barros (2009).

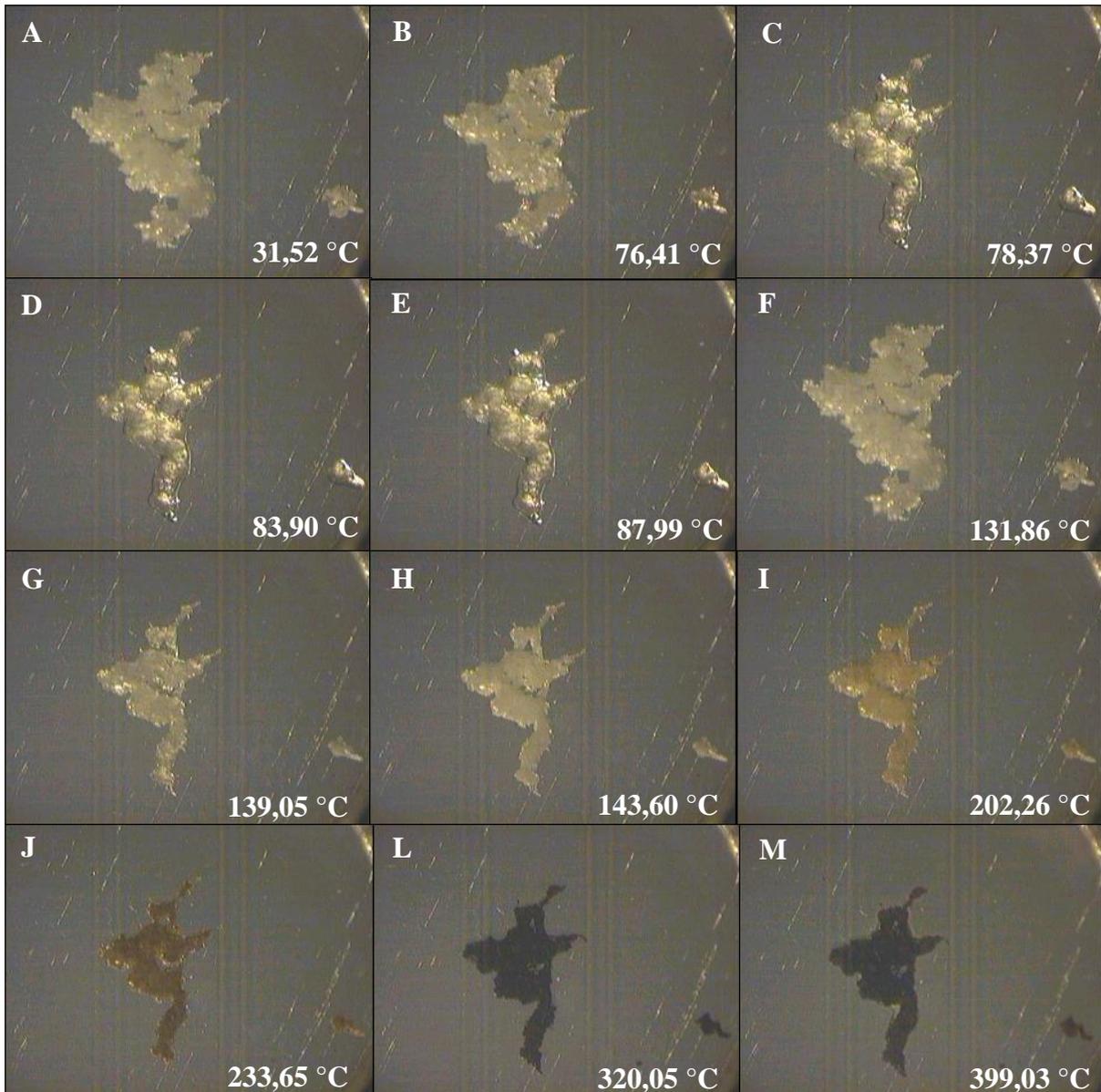
Tabela 5. Calorimetria exploratória diferencial de IBF-CMC MF na razão de aquecimento 10°C.min-1.

Etapas	T_{inicial} °C	T_{pico} °C	T_{final} °C	Energia (J.g⁻¹)	Eventos	Atribuição
1	78,45	83,54	87,12	39,53	1	Fusão
2	131,23	139,51	149,28	44,36	1	Transição vítrea
3	184,69	198,95	215,49	20,70	1	Decomposição

Pode-se observar a partir do gráfico ilustrado na Figura 17 que a presença do CMC frente ao ibuprofeno tenha conseguido deslocar a faixa de transição vítrea para um valor mais elevado, quando se compara à faixa de T_g do polímero CMC.

De acordo com Baird e Taylor (2012), as técnicas termoanalíticas são ideais para avaliar a região de transição vítrea. A baixa estabilidade tanto física quanto química de um IFA e/ou de um polímero está normalmente mais acentuada em temperaturas acima da T_g em comparação com temperaturas abaixo da transição vítrea. Para estes autores, esta faixa de transição é considerada como "ponto de referência" quando se quer avaliar a probabilidade de estabilidade de uma formulação em função da temperatura e / ou outras condições de armazenamento. Chokshi et al. (2008) relatam que a presença de sistemas poliméricos pode deslocar a temperatura de transição vítrea para valores mais elevados de T_g, conferindo ao produto uma maior estabilidade. Assim sugere-se que o deslocamento da faixa de transição vítrea para a mistura física contendo CMC e ibuprofeno possa estar relacionado com um aumento na estabilidade térmica do produto.

Figura 18. Fotovisual de IBF-CMC MF com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.



O perfil de DSC do produto liofilizado (Figura 19), contendo ibuprofeno e CMC (IBF-CMC LF), também é representado por três picos endotérmicos, seguidos por eventos exotérmicos de decomposição (Tabela 6). Os eventos são semelhantes aos apresentados para a mistura física contendo o mesmo polímero. A faixa de transição vítrea do produto liofilizado aparece em $149,92\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Figura 19. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min-1 da dispersão sólida com o polímero CMC.

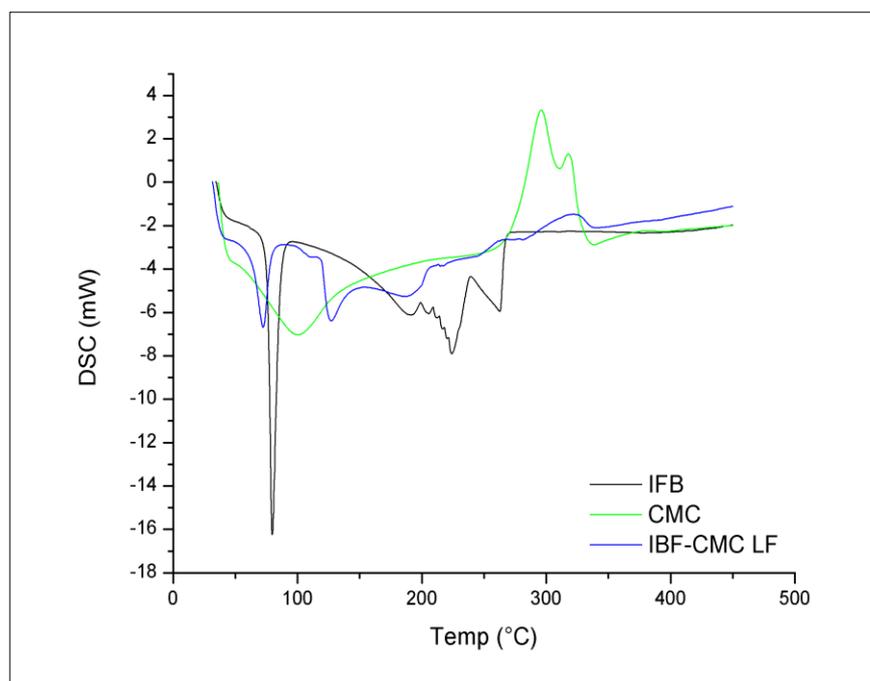
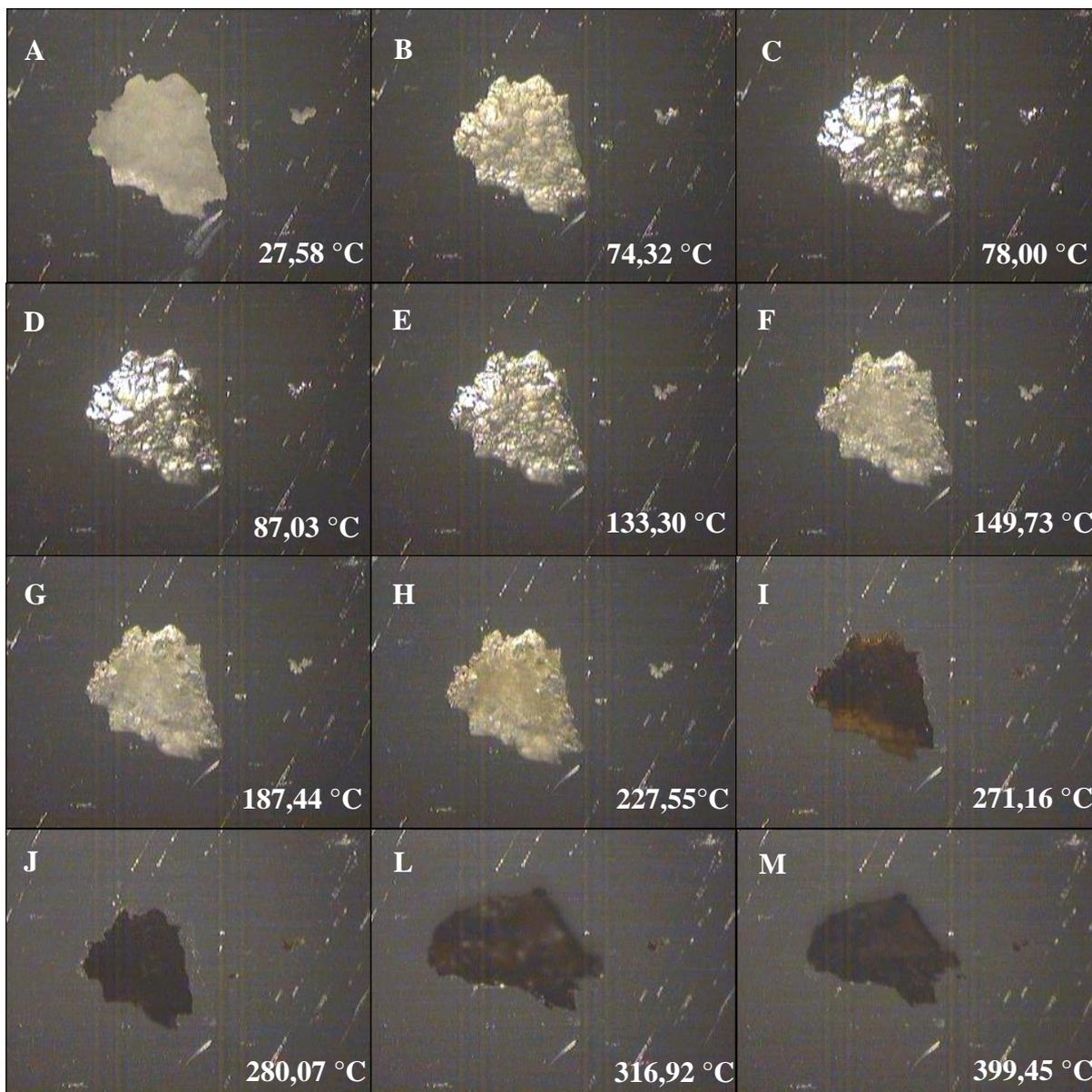


Tabela 6. Calorimetria exploratória diferencial de IBF-CMC LF na razão de aquecimento 10°C.min-1.

Etapas	T_{inicial} °C	T_{pico} °C	T_{final} °C	Energia (J.g⁻¹)	Eventos	Atribuição
1	79,75	87,54	94,60	36,99	1	Fusão
2	133,55	149,92	162,49	31,48	1	Transição vítrea
3	171,08	187,44	201,22	12,94	1	Decomposição

Esse pequeno deslocamento da faixa de T_g , quando comparada à mistura física, possivelmente está associado à formação de um sistema mais uniforme e coeso, havendo assim a necessidade de maior temperatura para início da faixa de transição vítrea (Figura 20.F). O primeiro pico é referente ao ponto de fusão do produto liofilizado (Figura 20.D) e o terceiro pico endotérmico está relacionado à absorção de energia requerida para posterior decomposição da amostra. A presença do polímero frente ao fármaco desloca a faixa de transição vítrea para um valor mais elevado, sugerindo um possível aumento na estabilidade do produto, conforme mencionado anteriormente.

Figura 20. Fotovisual de IBF-CMC LF com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

O entendimento deste processo de transição vítrea para o estudo de dispersões sólidas contendo polímeros como agentes dispersantes é de extrema importância. De acordo com Paiva et al. (2006) e Bannach et al. (2011) a transição ocorre quando as cadeias moleculares do polímero adquirem energia suficiente para ultrapassar as barreiras energéticas necessárias à rotação das ligações, as quais normalmente são fornecidas pela temperatura. Nestas condições o polímero passa do estado vítreo, em que se encontra com mobilidade limitada, para um estado de maior mobilidade, atingindo o equilíbrio termodinâmico. Paiva ainda acrescenta que no intervalo de temperatura da T_g , o polímero passa a apresentar movimentos difusionais

envolvendo movimentos rotacionais de segmentos de cadeia e translacionais dos finais da cadeia polimérica, porém não envolve a movimentação das moléculas como um todo.

Alguns trabalhos na literatura destacam a importância de avaliar também as temperaturas abaixo da T_g , visto que mesmo em valores mais baixos a amostra exibe mobilidade molecular suficiente para a conversão de estados metaestáveis a formas cristalinas mais estáveis, dificultando a prevalência da forma amorfa requerida para satisfazer as exigências de solubilidade adequada, impedindo assim o uso do estado amorfo em formas de dosagem orais sólidas (WU, YU, 2006; CARON, BHUGRA, PIKAL, 2010; UEDA et al., 2014).

Analisando-se o perfil da curva termogravimétrica do polímero CMC (Figura 21) há decomposição por perda de massa representada por quatro etapas (Tabela 7). As curvas da mistura física e da dispersão sólida liofilizada apresentam cinco etapas de decomposição com perda de massa (Tabelas 8 e 9). Observou-se ainda, com base nestes resultados, uma redução da temperatura correspondente ao processo de decomposição térmica do ibuprofeno. Pode-se verificar que a presença do polímero CMC antecipa um pouco a primeira etapa de decomposição por perda de massa da mistura física e da dispersão sólida liofilizada quando comparada ao perfil de degradação da curva do ibuprofeno isolado ($T_{inicial} = 135,90\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Figura 21. Curvas de TG do IFA ibuprofeno, do excipiente CMC, da mistura física IBF-CMC e do sólido disperso liofilizado IBF-CMC na razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

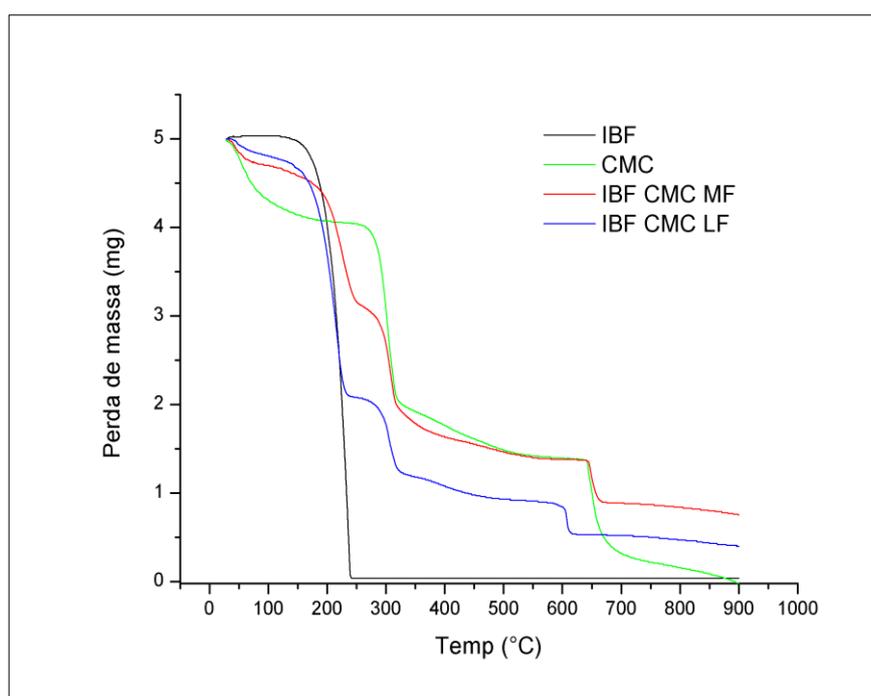


Tabela 7. Eventos termogravimétricos do polímero CMC

β (10 °C.min ⁻¹)	° T _{inicial}	° T _{final}	% _{massa}
Etapa 1	40,00	277,74	20,41
Etapa 2	277,74	316,17	35,54
Etapa 3	316,17	662,22	29,94
Etapa 4	662,22	899,92	12,75

Tabela 8. Eventos termogravimétricos da mistura física IBF-CMC

β (10 °C.min ⁻¹)	° T _{inicial}	° T _{final}	% _{massa}
Etapa 1	39,73	175,76	9,86
Etapa 2	175,76	233,16	34,27
Etapa 3	233,16	321,27	24,67
Etapa 4	321,27	604,45	17,11
Etapa 5	604,45	899,90	4,92

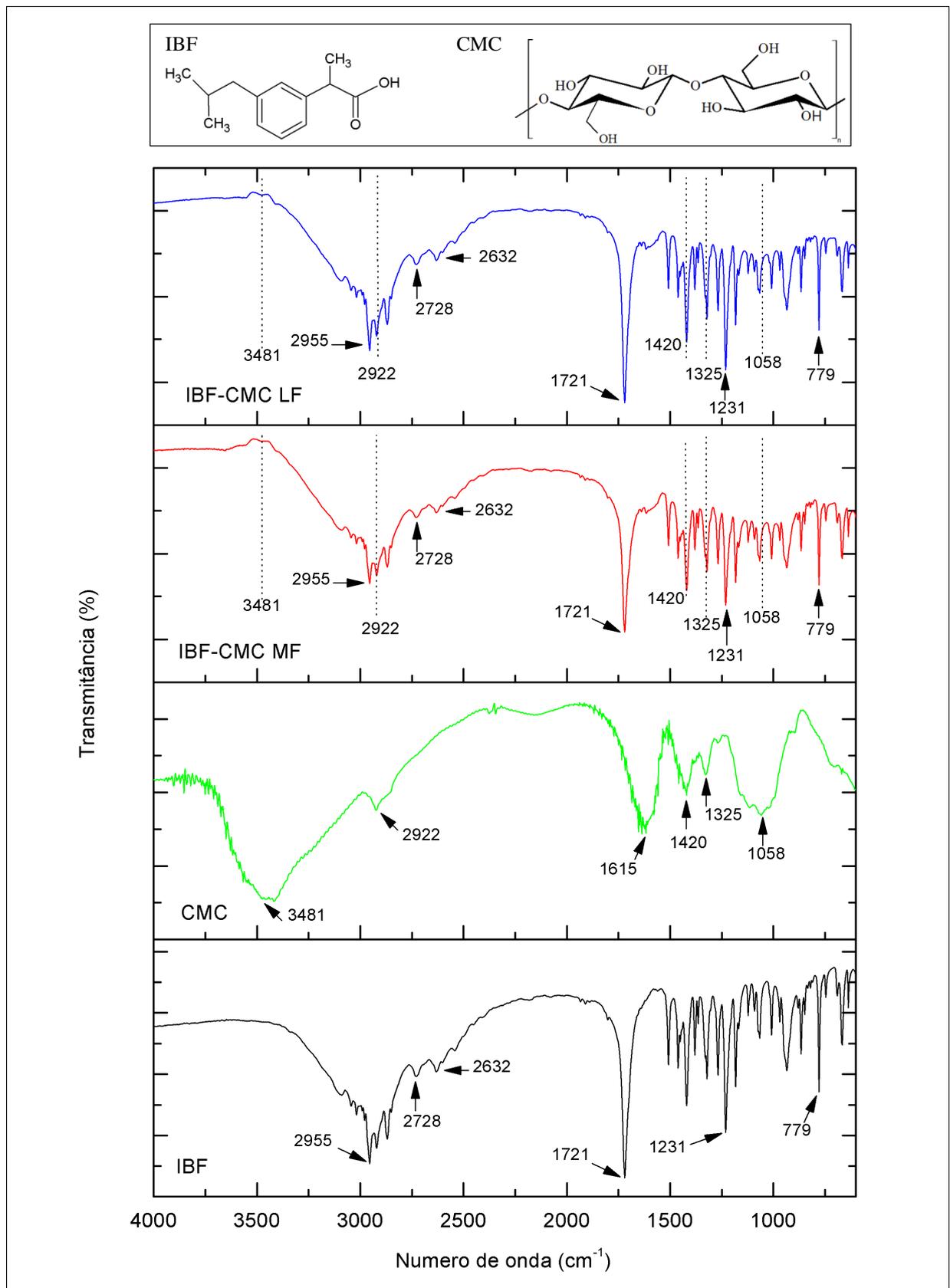
Tabela 9. Eventos termogravimétricos da dispersão sólida liofilizada de IBF-CMC

β (10 °C.min ⁻¹)	° T _{inicial}	° T _{final}	% _{massa}
Etapa 1	40,44	182,54	14,51
Etapa 2	182,54	227,62	40,68
Etapa 3	227,62	318,09	18,71
Etapa 4	318,09	610,18	13,91
Etapa 5	610,18	899,75	3,86

As etapas limitantes de perda de massa estão compreendidas entre a segunda e a terceira faixa, tanto para a mistura física quanto para a dispersão sólida liofilizada. Conforme relatos feitos por Haldorai e Shim (2014) essa perda de massa é referente à degradação dos anéis sacarídeos, onde há quebra de ligações do tipo C–O–C na cadeia do CMC e eliminação do CO₂ a partir do esqueleto polimérico. A faixa de temperatura descrita pelos autores está entre 200 – 420 °C.

Analisando-se as amostras pela técnica de espectroscopia de infravermelho com derivada de Fourier (FTIR), observa-se uma similaridade entre os perfis dos espectrômetros da mistura física e do produto liofilizado (Figura 22).

Figura 22. Infravermelho IBF-CMC LF/ IBF-CMC MF / CMC MP/ IBF MP



No perfil do CMC isolado há o assinalamento de alta intensidade em 3481 cm^{-1} , correspondentes à vibração de alongamento do grupo OH característico em $3480 - 3440\text{ cm}^{-1}$, conforme dados descritos nos trabalhos de Tongdeesoontorn et al (2011) e Ninan et al. (2013). A supressão da referida região de assinalamento na mistura física e na dispersão sólida liofilizada pode indicar uma interação química entre o polímero e o ibuprofeno.

Observando-se ainda no perfil do polímero isolado, há o assinalamento de alongamento do $-\text{CH}_2$ em 2922 cm^{-1} típico de celulose e hemicelulose, e absorção de média intensidade em 1615 cm^{-1} referente aos assinalamentos de vibração do anel polimérico. Esta vibração está relacionada ao estiramento ou a contração de todas as ligações do anel e o modo como estas vibrações interagem, dados relatados por Silverstein, Bassler, Morrill (2006), Haldorai e Shim (2014).

O CMC ainda apresenta o assinalamento de O–H no plano, o qual acopla com os assinalamentos de balanço do C–H, aparecendo em duas regiões: a primeira em 1420 e a segunda em 1325 cm^{-1} . As ligações C–O referentes ao álcool primário de compostos cíclicos, normalmente são acopladas às ligações de C–C, sendo, portanto melhor representada pelo assinalamento de C–C–O com valores maiores que 1050 cm^{-1} conforme dados relatados por Silverstein, Bassler, Morrill (2006) e Ibrahim et al. (2013).

Nos espectrômetros da mistura física e da dispersão sólida liofilizada, o assinalamento de alongamento do $-\text{CH}_2$ em 2922 cm^{-1} é sobreposto pelo assinalamento de alongamento assimétrico de $-\text{CH}_3$ em 2955 cm^{-1} , já os assinalamentos referentes ao $-\text{O}-\text{H}$ (ligações de hidrogênio intermolecular) permanecem com seus valores característico.

Os assinalamentos típicos do ibuprofeno em 1721 , 1231 e 779 cm^{-1} permanecem inalterados para ambos os perfis de mistura física e dispersão sólida. Há o desaparecimento do assinalamento de vibração de alongamento C–C–O na região de 1058 cm^{-1} , esta supressão pode indicar que o grupo O–H do polímero CMC tenha interagido com algum grupo do ibuprofeno.

Embora tenha havido algumas supressões e sobreposições nos assinalamentos das misturas físicas e das dispersões sólidas liofilizadas, pode-se concluir que a presença deste polímero frente ao ibuprofeno não afetou o comportamento deste insumo. Os espectrômetros mantiveram-se com os perfis de assinalamento semelhantes aos demonstrado para o IFA estudado.

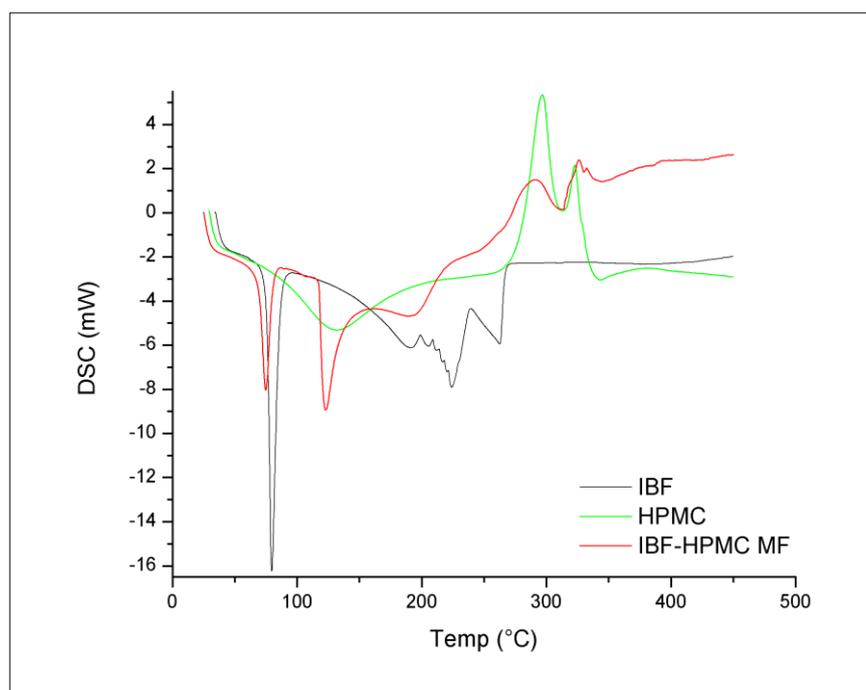
5.2.2 Caracterização e compatibilidade entre IBF e HPMC

Para a curva de DSC convencional do polímero HPMC, há o surgimento de um pico endotérmico em 138,49 °C com variação de energia de -19,05 J.g⁻¹ (Tabela 10), indicando a temperatura de transição vítrea (T_g), a qual pode variar entre 150 °C a 180 °C segundo estudos relatados por Siepmann e Peppas (2012) (Figura 23).

Tabela 10. Calorimetria exploratória diferencial do HPMC na razão de aquecimento 10°C.min⁻¹.

Etapas	T _{inicial} °C	T _{pico} °C	T _{final} °C	Energia (J.g ⁻¹)	Eventos	Atribuição
1	119,94	138,49	156,82	19,05	1	Transição vítrea
2	286,31	298,97	306,91	96,91	1	Decomposição
3	320,26	324,92	329,01	14,05	1	Decomposição

Figura 23. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min⁻¹ da mistura física com o polímero HPMC



Estudos feitos por Gosh, em que realiza a comparação do desempenho de polímeros à base de HPMC como transportadores para a preparação de dispersões sólidas, utilizando o método de extrusão por fusão, a T_g do HPMC apresentou valores entre 142 – 150 °C.

Após o processo de transição vítrea do HPMC, observam-se ainda, na mesma curva, dois picos exotérmicos referentes ao processo de decomposição térmica: um de maior intensidade em 298,97 °C e outro de menor intensidade em 324,92 °C com variação de entalpia de 96,91 e 14,05 J.g⁻¹, respectivamente.

O perfil da curva de DSC convencional da mistura física, contendo ibuprofeno e HPMC (IBF-HPMC MF) é representado por três eventos endotérmicos, sendo seguidos por eventos exotérmicos de decomposição (Tabela 11).

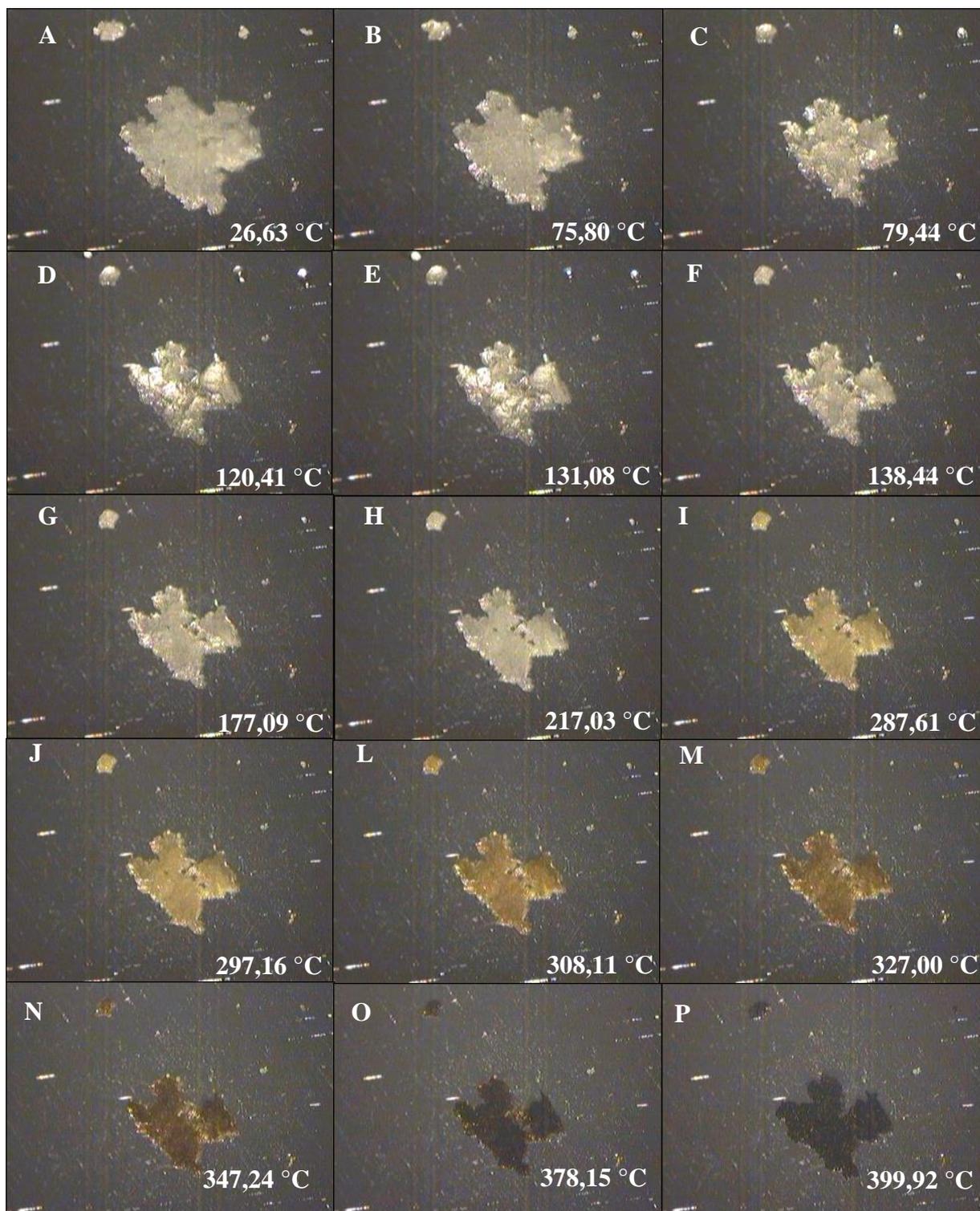
Tabela 11. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-HPMC MF na razão de aquecimento 10°C.min⁻¹.

Etapas	T_{inicial} °C	T_{pico} °C	T_{final} °C	Energia (J.g⁻¹)	Eventos	Atribuição
1	75,96	81,01	84,57	30,65	1	Fusão
2	124,55	131,03	138,41	55,51	1	Transição vítrea
3	284,84	298,57	306,15	10,29	1	Decomposição

O primeiro evento endotérmico é referente ao ponto de fusão da mistura física, enquanto o segundo evento está relacionado à faixa de transição vítrea da amostra, aparecendo em 131,03 °C. Estes eventos são reforçados com a análise de DSC acoplada ao sistema fotovisual em que o processo de fusão da mistura aparece em 79,44 °C (Figura 24.C) e a transição vítrea em 131,08 e 138,44 °C (Figura 24.E e F), confirmando os dados obtidos pelo DSC convencional.

O perfil de transição vítrea descrita para IBF-HPMC MF aparece de forma mais evidente quando comparado a T_g do IBF-CMC MF. Esta relação de intensidade dos picos pode estar relacionada com a forma pela qual o HPMC interage fisicamente de forma mais coesa com o ibuprofeno, concluindo-se que a presença deste polímero frente ao IFA estudado tenha conseguido modificar a faixa de T_g da mistura física. O último evento endotérmico também pode ser comparado ao que ocorre com o polímero CMC, descrito anteriormente, onde se tem um processo de absorção de energia para posterior decomposição da amostra.

Figura 24. Fotovisual de IBF-HPMC MF com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.



Para o gráfico de DSC do produto liofilizado (Figura 25), contendo ibuprofeno e HPMC (IBF-HPMC LF), observam-se dois picos endotérmicos seguidos de eventos exotérmicos de decomposição. O primeiro evento está relacionado ao processo de fusão da

amostra enquanto que o segundo está relacionado ao processo de transição vítrea. O perfil da dispersão sólida difere da mistura física principalmente no valor da de Tg, a qual a parece em 178,47 °C, com uma pequena variação de energia de 9,00 J.g⁻¹ (Tabela 12).

Figura 25. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min⁻¹ da dispersão sólida com o polímero HPMC

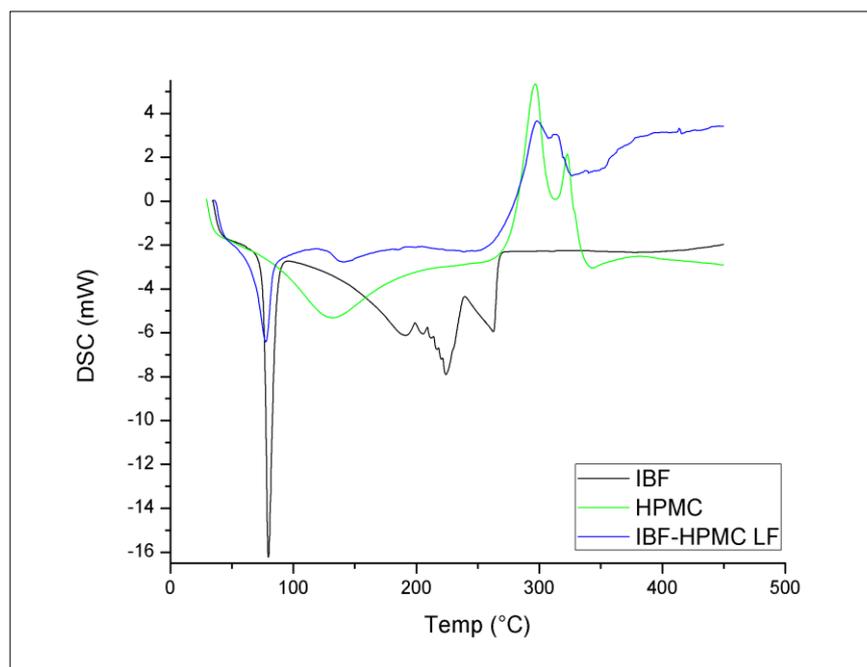
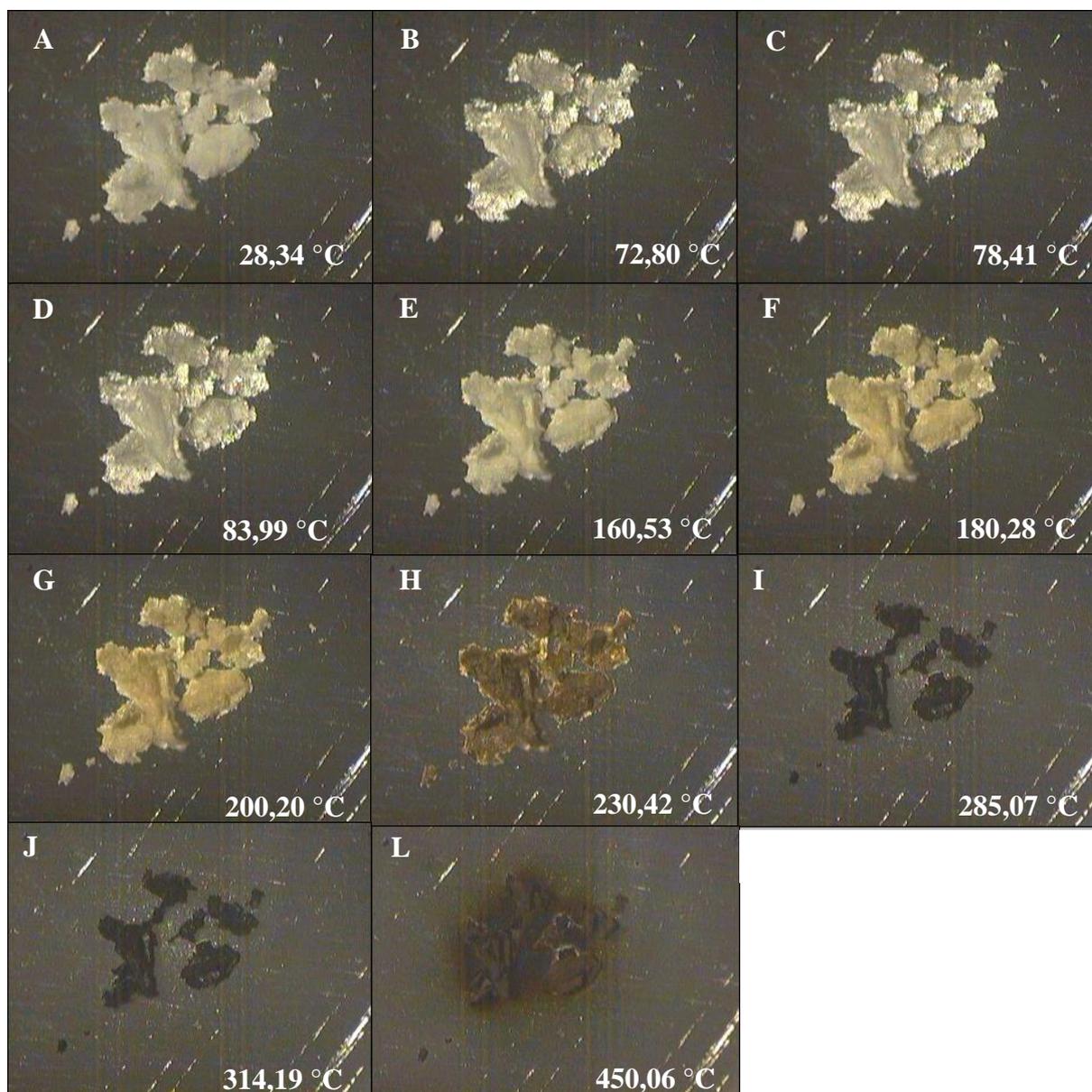


Tabela 12. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-HPMC LF na razão de aquecimento 10°C.min⁻¹.

Etapas	T_{inicial} °C	T_{pico} °C	T_{final} °C	Energia (J.g⁻¹)	Eventos	Atribuição
1	72,85	78,70	83,34	26,98	1	Fusão
2	162,49	178,47	187,93	9,00	1	Transição vítrea
3	287,63	299,93	305,77	26,30	1	Decomposição

Na análise de DSC acoplada ao sistema fotovisual o processo de fusão é visualizado entre as temperaturas de 72,80 °C e 83,99 °C (Figura 26.B,C e D). O evento de transição vítrea aparece e 160,53 °C (Figura 26.E).

Figura 26. Fotovisual de IBF-HPMC LF com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.



Essa faixa de transição vítrea aparece em menor evidência e com deslocamento para um maior valor de temperatura quando comparada à mistura física. Isto pode estar associado à formação de um sistema reticular mais uniforme e estável mais uniforme e estável promovido pela técnica de liofilização. Conforme relatos de Chokshi et al. (2008), valores mais elevados de T_g podem conferir maior estabilidade à formulação, uma vez que nesta faixa de transição vítrea a tendência do aumento na mobilidade molecular facilita a conversão de estados

metaestáveis a formas cristalinas mais, conforme Caron, Bhugra e Pikal (2010) descrevem em seus trabalhos.

Analisando-se o perfil da curva termogravimétrica do polímero HPMC (Figura 27) há decomposição por perda de massa representada por quatro etapas (Tabela 7). As curvas da mistura física e da dispersão sólida liofilizada apresentam cinco etapas de decomposição com perda de massa (Tabelas 11 e 12). Observou-se ainda, com base nestes resultados, uma redução da temperatura correspondente ao processo de decomposição térmica do ibuprofeno. Pode-se verificar que a presença do polímero HPMC antecipa um pouco a primeira etapa de decomposição por perda de massa da mistura física e da dispersão sólida liofilizada quando comparada ao perfil de degradação da curva do ibuprofeno isolado ($T_{inicial} = 135,90\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Figura 27. Curvas de TG do IFA ibuprofeno, do excipiente HPMC, da mistura física IBF-CMC e do sólido disperso liofilizado IBF-HPMC na razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

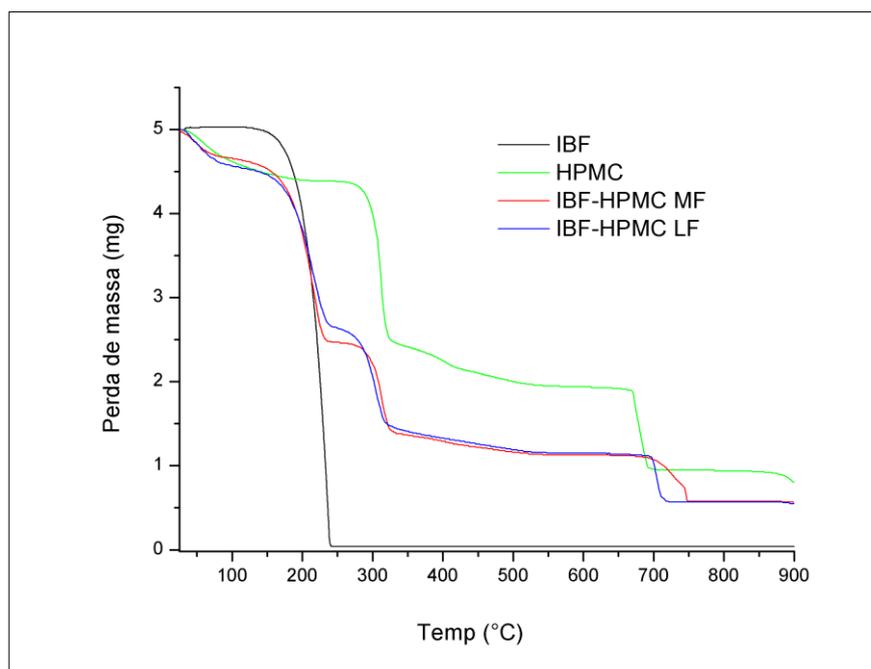


Tabela 13. Eventos termogravimétricos do polímero HPMC

β ($10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)	$^{\circ}\text{T}_{inicial}$	$^{\circ}\text{T}_{final}$	% _{massa}
Etapa 1	39,14	302,44	21,55
Etapa 2	302,44	318,21	23,95
Etapa 3	318,21	690,81	33,77
Etapa 4	690,81	899,93	4,14

Tabela 14. Eventos termogravimétricos da mistura binária IBF-HPMC

β (10 °C.min ⁻¹)	° T _{inicial}	° T _{final}	% _{massa}
Etapa 1	40,16	170,79	9,09
Etapa 2	170,79	222,10	36,39
Etapa 3	222,10	313,04	22,88
Etapa 4	313,04	744,00	19,72
Etapa 5	744,00	889,84	2,18

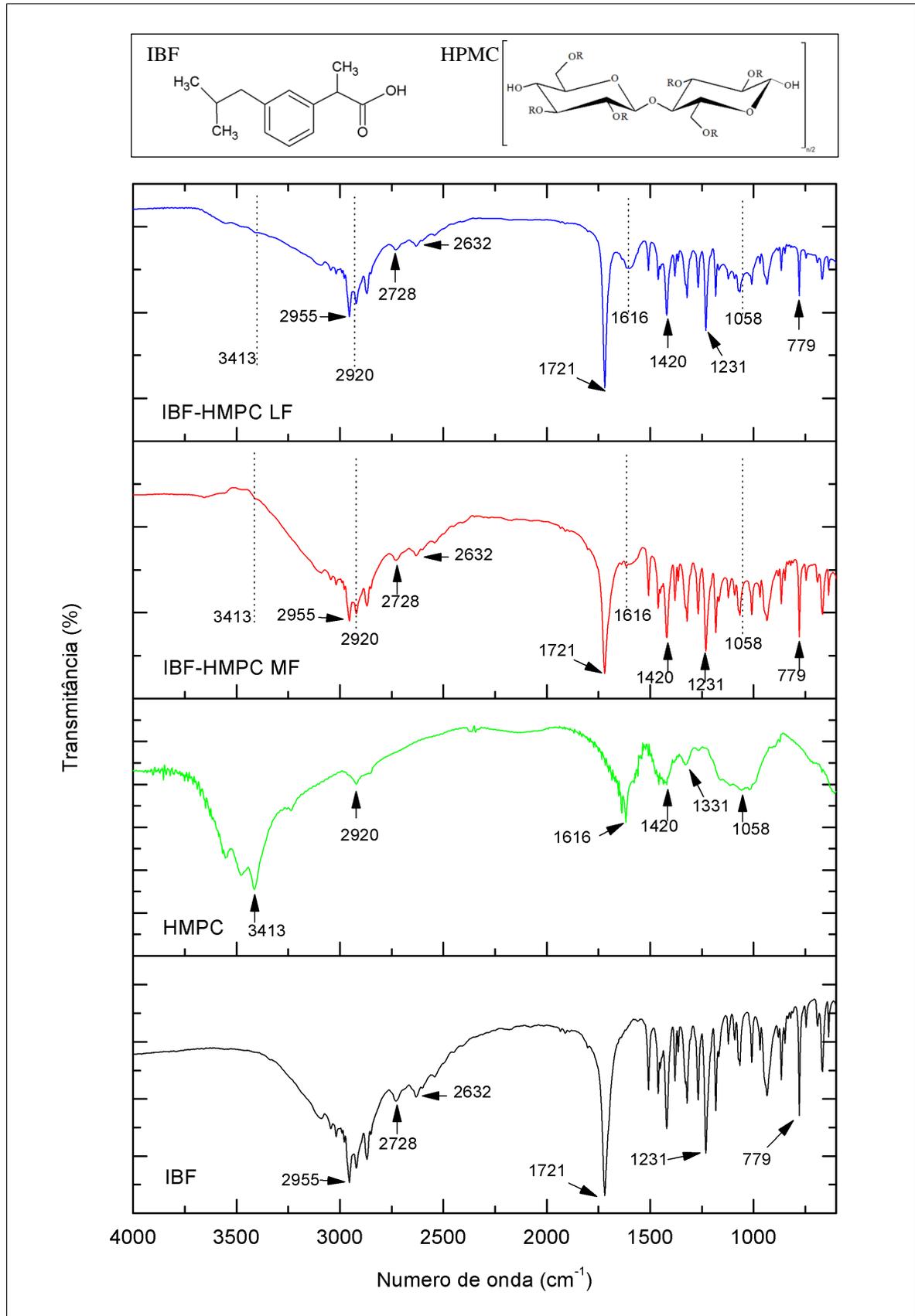
Tabela 15. Eventos termogravimétricos da dispersão sólida liofilizada de IBF-HPMC

β (10 °C.min ⁻¹)	° T _{inicial}	° T _{final}	% _{massa}
Etapa 1	39,33	179,53	14,87
Etapa 2	179,53	232,27	28,65
Etapa 3	232,27	314,65	24,27
Etapa 4	314,65	708,64	18,53
Etapa 5	708,64	899,89	1,98

As etapas limitantes de perda de massa estão compreendidas entre a segunda, terceira e a quarta faixa, tanto para a mistura física quando para a dispersão sólida liofilizada. A estrutura química do HPMC é semelhante ao do polímero CMC, uma vez que ambas são derivadas da celulose. Possivelmente essas etapas limitantes são resultantes da degradação dos anéis sacarídeos, onde há quebra de ligações do tipo C–O–C na cadeia do CMC e eliminação do CO₂ a partir do esqueleto polimérico, conforme Haldorai e Shim (2014) relatam para o CMC.

Analisando-se as amostras pela técnica de espectroscopia de infravermelho com derivada de Fourier (FTIR), há um comportamento semelhante entre os espectrômetros da dispersão sólida liofilizada e da mistura física (Figura 28). No perfil do HPMC há o assinalamento de alta intensidade em 3413 cm⁻¹, correspondente à vibração de alongamento do –OH (ligação de hidrogênio intermolecular), concordando com os valores relatados por Sahoo et al. (2011) e George et al. (2014). A supressão da referida região de assinalamento na mistura física e na dispersão sólida liofilizada pode indicar uma interação química entre o polímero e o ibuprofeno.

Figura 28. Infravermelho IBF-HPMC LF/ IBF-HPMC MF / HPMC MP/ IBF MP



Swamy et al. (2009) e Sahoo et al. (2011) descrevem assinalamento de alongamento de $-\text{CH}_2$ em 2920 cm^{-1} para o HPMC, concordando com o valor achado para este estudo. Observa-se para o polímero absorção de média intensidade em 1616 cm^{-1} referente aos assinalamentos de vibração do anel polimérico. Esta vibração está relacionada ao estiramento ou a contração de todas as ligações do anel e o modo como estas vibrações interagem. O polímero ainda apresenta o assinalamento de O–H no plano, o qual acopla com os assinalamentos de balanço de C–H em 1058 cm^{-1} produzindo duas bandas: a primeira em 1420 e a segunda em 1331 cm^{-1} .

As ligações C–O referentes ao álcool primário de compostos cíclicos, normalmente são acopladas às ligações de C–C, sendo, portanto melhor representada pelo assinalamento de C–C–O com valores maiores que 1050 cm^{-1} conforme Silverstein, Bassler e Morrill (2006) descrevem. Para assinalamento de C–C–O do HPMC o valor apresentado foi de 1058 cm^{-1} . Embora tenha havido algumas supressões e sobreposições nos assinalamentos das misturas físicas e das dispersões sólidas liofilizadas, pode-se concluir que a presença deste polímero frente ao ibuprofeno não afetou o comportamento deste insumo. Os espectrômetros mantiveram-se com os perfis de assinalamento semelhantes aos demonstrado para o IFA estudado.

5.2.3 Caracterização e compatibilidade entre IBF e PEG

Para a curva de DSC do polímero (Figura 29), há o surgimento de um pico endotérmico em $67,71\text{ }^\circ\text{C}$ com variação de entalpia de $-165,37\text{ J.g}^{-1}$, correspondente ao ponto de fusão do polímero. Este pico endotérmico afunilado demonstra um comportamento cristalino ou semicristalino para o PEG, dados que corroboram aos encontrados por Rahman, Siddiqui e Khan (2013). Após o processo de fusão do polímero, observa-se outro evento endotérmico em $403,50\text{ }^\circ\text{C}$ referente ao processo de decomposição com variação de entalpia de $156,83\text{ J.g}^{-1}$ (Tabela 16).

Figura 29. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de 10 °C.min⁻¹ da mistura física com o polímero PEG.

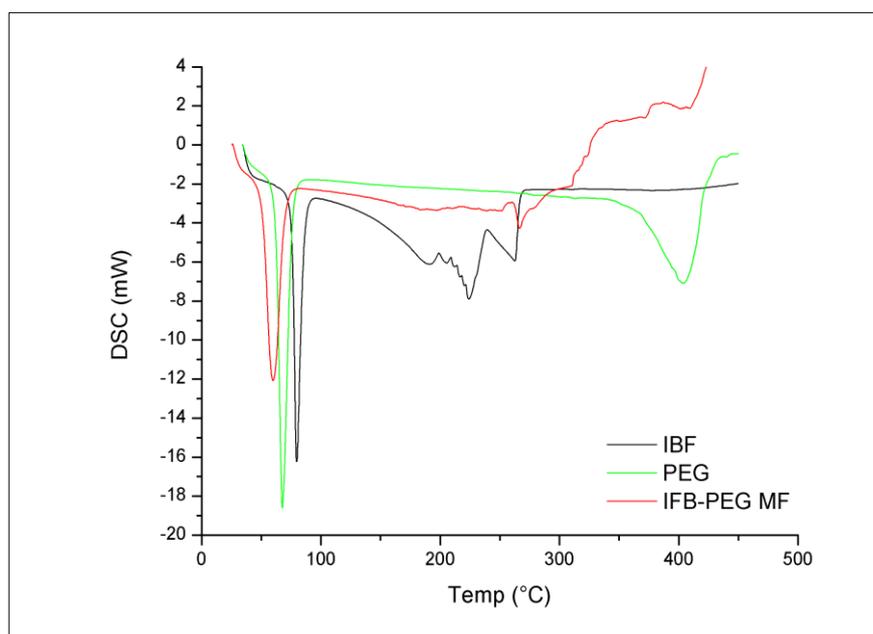


Tabela 16. Calorimetria exploratória diferencial do PEG na razão de aquecimento 10°C.min⁻¹.

Etapas	T_{inicial} °C	T_{pico} °C	T_{final} °C	Energia (J.g⁻¹)	Eventos	Atribuição
1	61,89	67,71	75,01	165,37	1	Fusão
2	380,74	403,50	419,62	156,83	1	Decomposição

O perfil de DSC da mistura física, contendo ibuprofeno e PEG (IBF-PEG MF), é representado por dois picos endotérmicos seguidos por eventos exotérmicos de decomposição (Tabela 17). O primeiro pico endotérmico é referente ao processo de fusão da mistura e tem início em 57,89 °C com variação de entalpia de 121,22 J.g⁻¹. Este referido pico aparece em uma faixa de temperatura abaixo do ponto de fusão das substâncias isoladas.

De acordo com Newal et al. (2008), Buddhiranon e Kyu (2012) em um sistema binário sólido, constituído de um IFA e polímero cristalino, se o IFA é solúvel na temperatura de fusão do polímero ou vice-versa, pode-se sugerir que se trata de um sistema eutético. Assim os gráficos das misturas aparecerão a uma temperatura de fusão abaixo do valor apresentado para as substâncias estudadas de forma isolada.

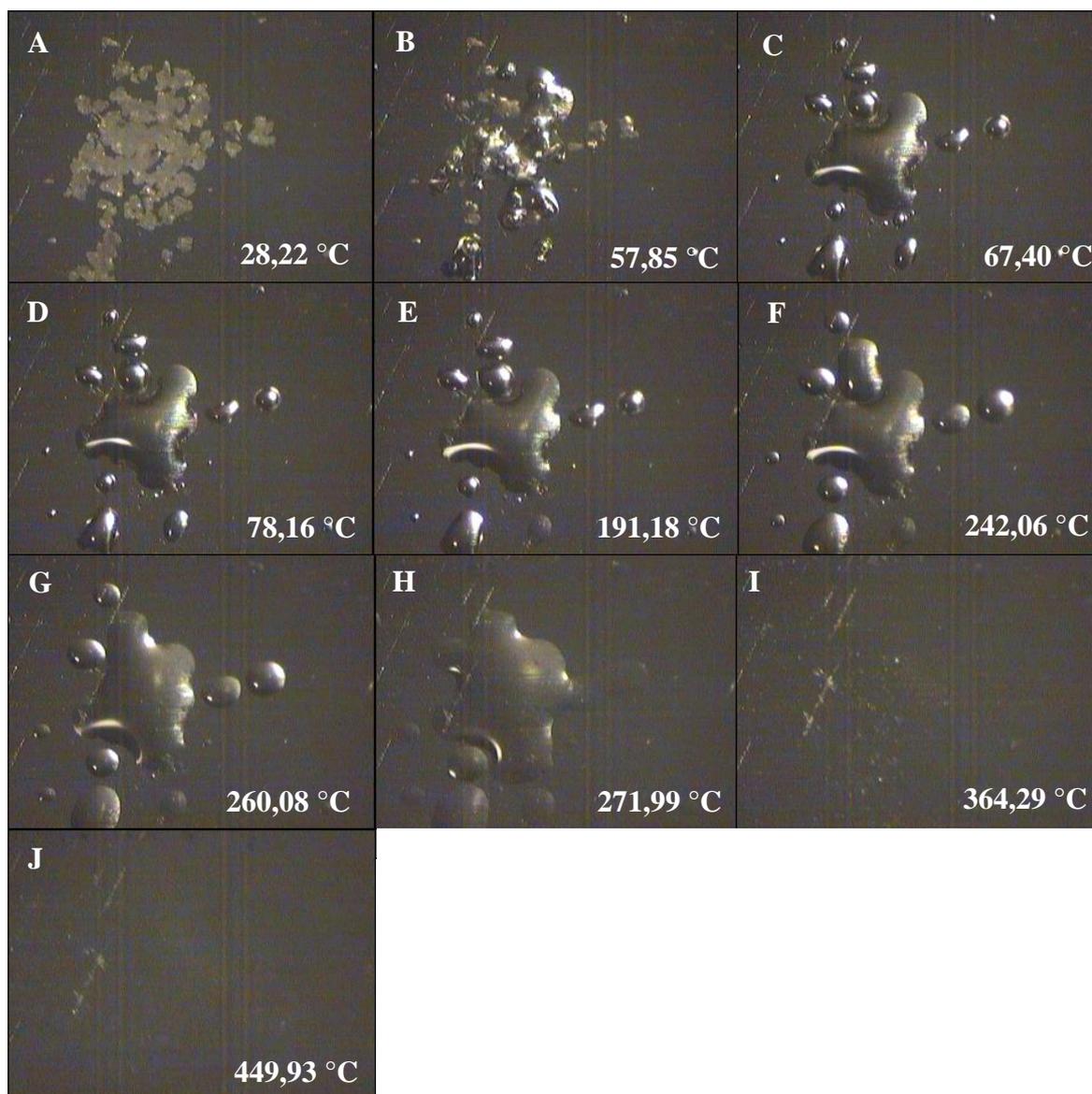
Desta forma pode-se concluir que o IBF-PEG MF é caracterizado como um sistema eutético. O segundo evento endotérmico pode estar relacionado com a absorção de energia requerida para quebrar as ligações do polímero e decompô-lo.

Tabela 17. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-PEG MF na razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Etapas	$T_{inicial}$ °C	T_{pico} °C	T_{final} °C	Energia ($\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$)	Eventos	Atribuição
1	57,89	67,43	74,10	121,22	1	Fusão
2	260,62	264,94	270,79	7,59	1	Volatilização

Na análise de DSC acoplada ao sistema fotovisual o processo de início de fusão da mistura é evidenciado em $57,85^{\circ}\text{C}$ (Figura 30.B), permanecendo no estado fundido até a temperatura de $260,08^{\circ}\text{C}$, em que se inicia o processo de volatilização (Figura 30.G).

Figura 30. Fotovisual de IBF-PEG MF com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.



O perfil de DSC do produto liofilizado (Figura 31), contendo ibuprofeno e PEG (IBF-PEG LF), é representado por quatro picos endotérmicos seguidos de eventos exotérmicos de decomposição. O processo de fusão da dispersão é representado por dois eventos endotérmicos em $55,37\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $76,61\text{ }^{\circ}\text{C}$ com variações de entalpia de $-43,56\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ e $-9,39\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$, respectivamente. O evento de maior intensidade do processo de fusão corresponde à forma metaestável das cadeias dispostas de forma duplamente compactadas e o outro de menor intensidade corresponde à forma estendida da cadeia (Tabela 18), concordando com os dados relatados por Janssens et al. (2008).

Da mesma forma que foi descrito para a mistura física IBF-PEG, observa-se a formação de um sistema eutético para a dispersão sólida contendo o mesmo polímero. O terceiro e quarto evento endotérmico estão associados aos eventos de volatilização da amostra.

Figura 31. Comparativo dos perfis das curvas de DSC obtidas na razão de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ da dispersão sólida com o polímero PEG.

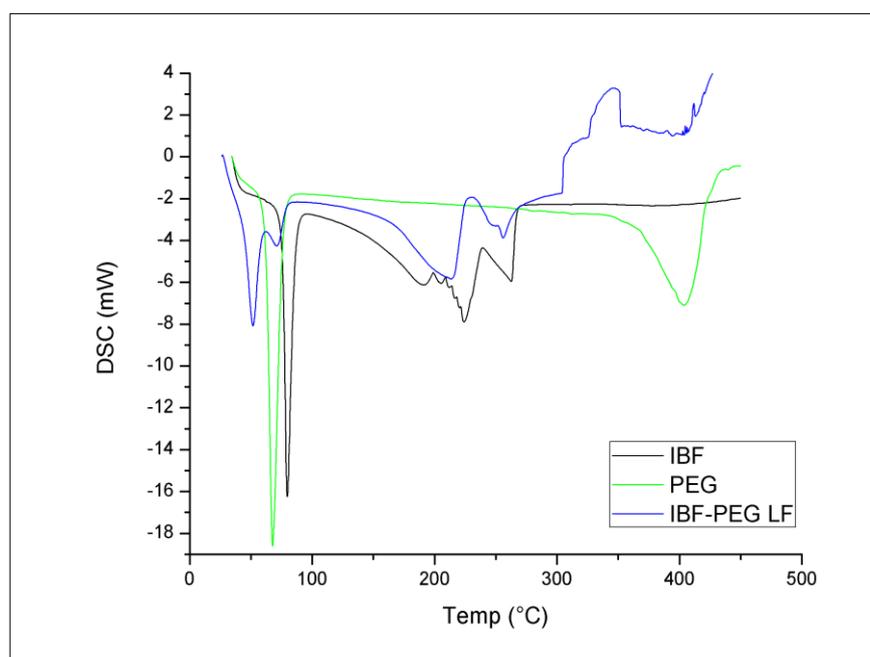
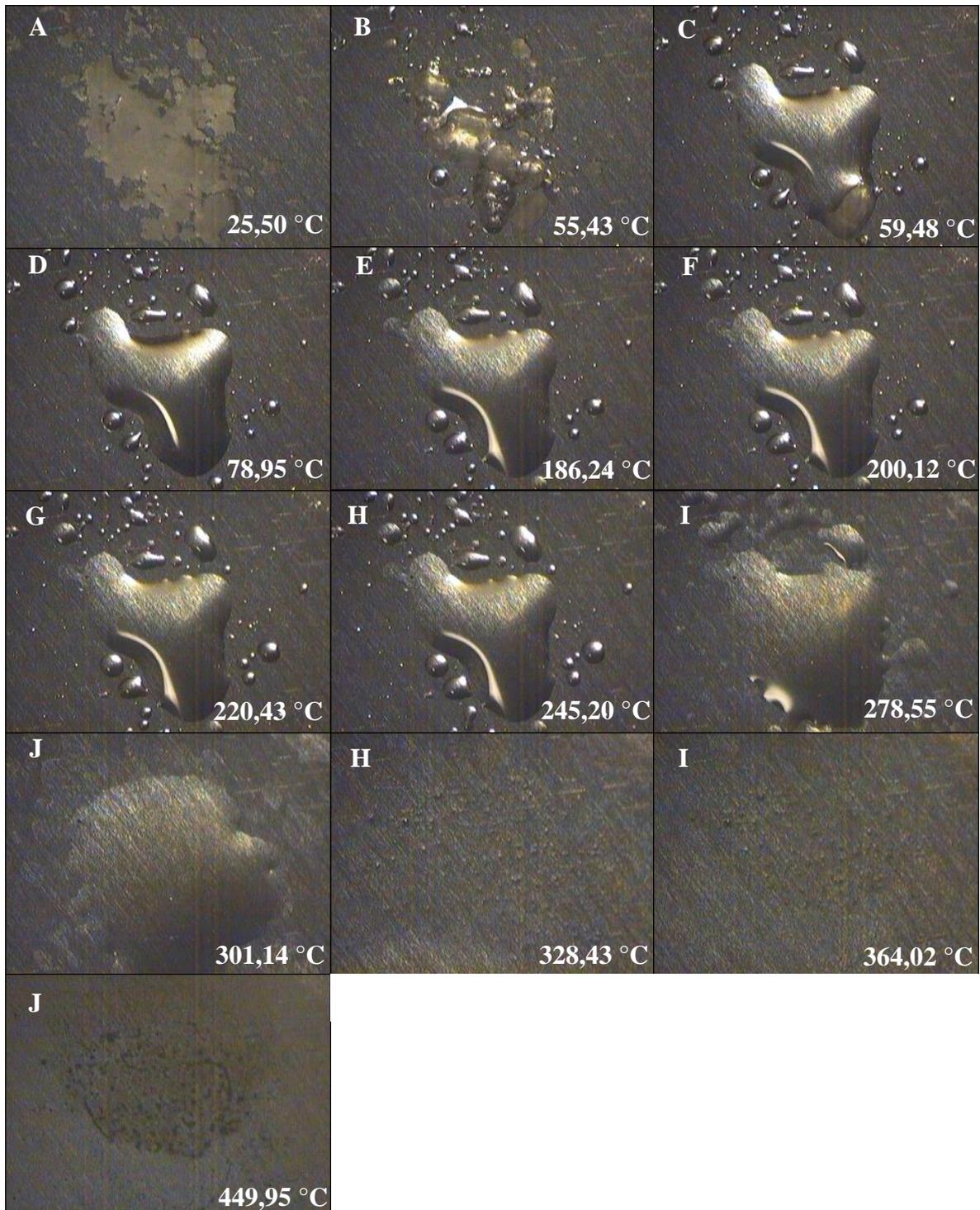


Tabela 18. Calorimetria exploratória diferencial do IBF-PEG LF na razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

Etapas	$T_{inicial}$ °C	T_{pico} °C	T_{final} °C	Energia ($\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$)	Eventos	Atribuição
1	48,70	55,37	60,83	43,56	1	Fusão
2	68,10	76,61	80,62	9,39	1	Fusão
3	195,74	220,30	234,18	87,84	1	Volatilização
4	253,77	259,18	266,15	33,09	1	Volatilização

Na análise de DSC acoplada ao sistema fotovisual o processo de fusão da mistura é evidenciado em $55,43\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 32.B), estando completamente fundindo à $78,95\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 32.D). O processo de volatilização começa ser evidenciado à temperatura de $186,24\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 32.E), concordando com os dados obtidos pelas análises de DSC convencional.

Figura 32. Fotovisual de IBF-PEG LF com razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.



Analisando-se os perfis das curvas termogravimétricas do polímero PEG, mistura física e dispersão sólida liofilizada (Figura 33) há decomposição por perda de massa representada por três etapas (Tabelas 19, 20 e 21). Observou-se ainda, com base nestes

resultados, que os eventos de perda de massa tanto para a mistura física quanto para a dispersão sólida foram deslocados para valores maiores de temperatura quando comparada ao perfil de degradação da curva do ibuprofeno isolado ($T_{\text{inicial}} = 135,90 \text{ } ^\circ\text{C}$), sugerindo um aumento de estabilidade para os dois produtos. As etapas limitantes de perda de massa estão compreendidas entre a primeira e a segunda faixa de decomposição, tanto para a mistura física quanto para a dispersão sólida liofilizada.

Figura 33. Curvas de TG do IFA ibuprofeno, do excipiente PEG, da mistura física IBF-PEG e do sólido disperso liofilizado IBF-PEG na razão de aquecimento $10 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$.

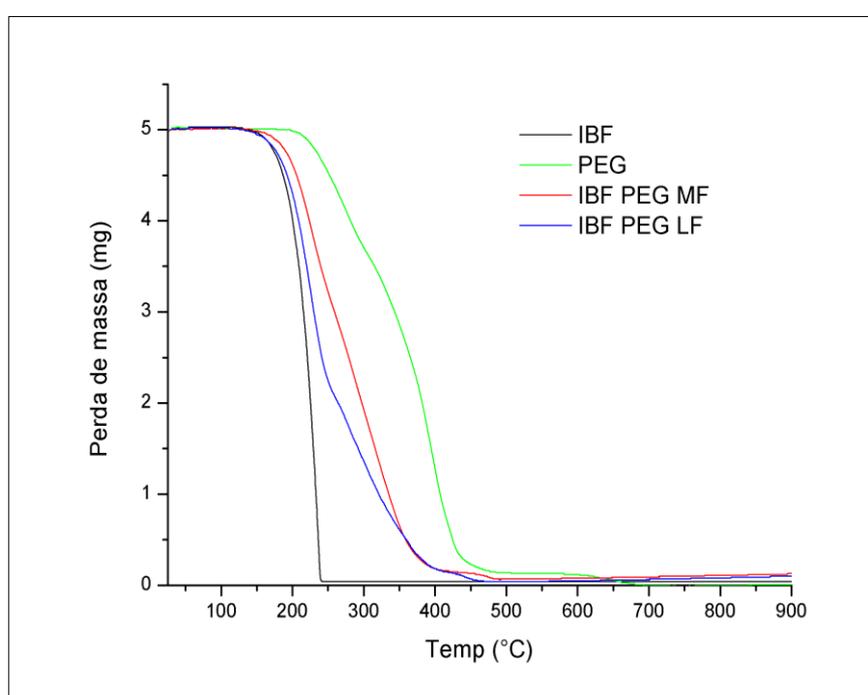


Tabela 19. Eventos termogravimétricos do polímero PEG.

β ($10 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$)	$^\circ\text{T}_{\text{inicial}}$	$^\circ\text{T}_{\text{final}}$	% _{massa}
Etapa 1	215,24	359,16	46,42
Etapa 2	359,16	431,53	45,01
Etapa 3	431,53	899,88	6,98

Tabela 20. Eventos termogravimétricos da mistura binária IBF-PEG.

β (10 °C.min ⁻¹)	° T _{inicial}	° T _{final}	% _{massa}
Etapa 1	191,25	242,91	27,11
Etapa 2	242,91	364,92	59,12
Etapa 3	364,92	899,80	5,95

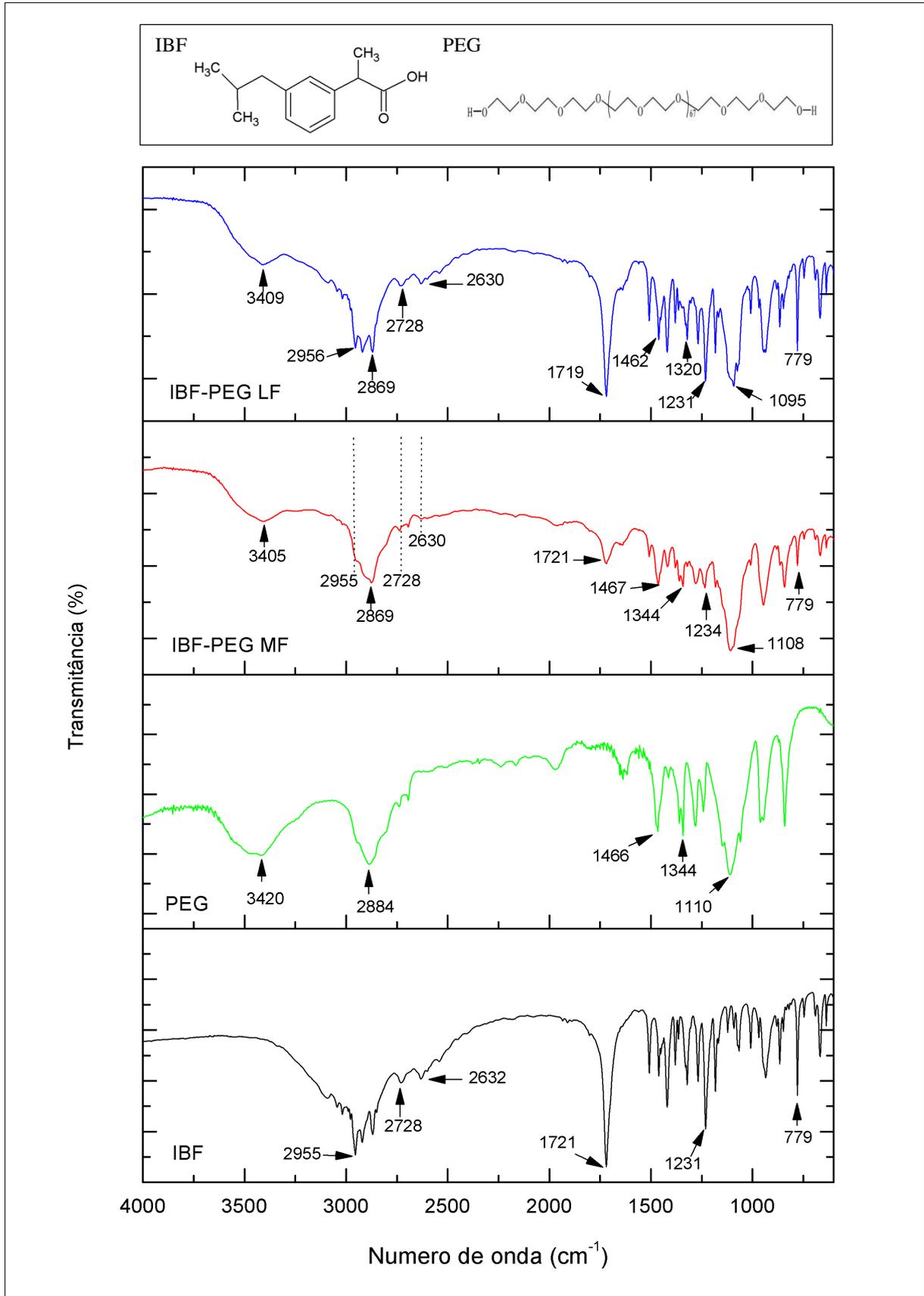
Tabela 21. Eventos termogravimétricos da dispersão sólida de IBF-PEG.

β (10 °C.min ⁻¹)	° T _{inicial}	° T _{final}	% _{massa}
Etapa 1	186,68	245,24	45,10
Etapa 2	245,24	364,36	38,39
Etapa 3	364,36	899,77	6,97

Analisando-se as amostras pela técnica de espectroscopia de infravermelho com derivada de Fourier (FTIR), há uma diferença entre os perfis dos espectrômetros da dispersão sólida liofilizada e da mistura física (Figura 34). No perfil do PEG há o assinalamento de alta intensidade de vibração em 3420 cm⁻¹ e em 2884 cm⁻¹ característico de –OH e –CH₂, respectivamente. O polímero ainda apresenta o assinalamento de O–H no plano, o qual acopla com os assinalamentos de balanço de C–H para produzir duas bandas: a primeira em 1466 e a segunda em 1344 cm⁻¹. Observa-se o assinalamento em 1110 cm⁻¹ característico de éter alifático, corroborando aos dados relatados por Biswal et al. (2008) e Dorniani et al. (2014).

O perfil do espectrômetro de IBF-PEG MF assemelha-se mais ao perfil do polímero isolado. Há o assinalamento de vibração em 3405 cm⁻¹ e em 2869 cm⁻¹ característico de –OH (ligações intermoleculares) e –CH₂, respectivamente. O valor de 2955 cm⁻¹ referente ao –CH₃ é sobreposto pelo assinalamento de –CH₂ em 2869 cm⁻¹ da mesma forma os assinalamentos em 2728 e 2630 cm⁻¹ aparecem ausentes na mistura física. Observa-se o assinalamento em 1108 cm⁻¹ característico de éter alifático.

Figura 34. Infravermelho IBF-PEG LF/ IBF-PEG MF / PEG MP/ IBF MP.



No perfil do espectrômetro de IBF-PEG LF há o assinalamento de vibração em 3409 cm^{-1} e em 2869 cm^{-1} característico de $-\text{OH}$ (ligações intermoleculares) e $-\text{CH}_2$, respectivamente. Observam-se ainda os assinalamentos em 2956 cm^{-1} e 2728 e 2630 cm^{-1} 1719, 1231 e 779 cm^{-1} característicos do ibuprofeno. O assinalamento de $\text{O}-\text{H}$ no plano, o qual acopla com os assinalamentos de balanço de $\text{C}-\text{H}$ para produzir duas bandas: a primeira em 1462 e a segunda em 1320 cm^{-1} . Observa-se ainda o assinalamento em 1095 cm^{-1} característico de éter alifático.

Os resultados obtidos na análise por espectroscopia de absorção na região do infravermelho para a mistura física entre o IFA e o PEG não mostrou interações químicas entre eles, de modo que nos espectros de FTIR não foram observadas novas bandas de absorção, apenas uma redução no pico da carbonila.

Por se tratar de um polímero de cadeia longa pode ter havido uma proteção física do IFA impedindo a sua exposição, o que justifica a diminuição no seu valor de assinalamento característico. No caso da dispersão sólida liofilizada, observa-se um perfil mais aproximado ao do IFA isolado, com as regiões de assinalamento características deste IFA, demonstrando que o processo de liofilização pode fornecer um produto com maior teor de uniformidade.

5.3. Estudo de estabilidade

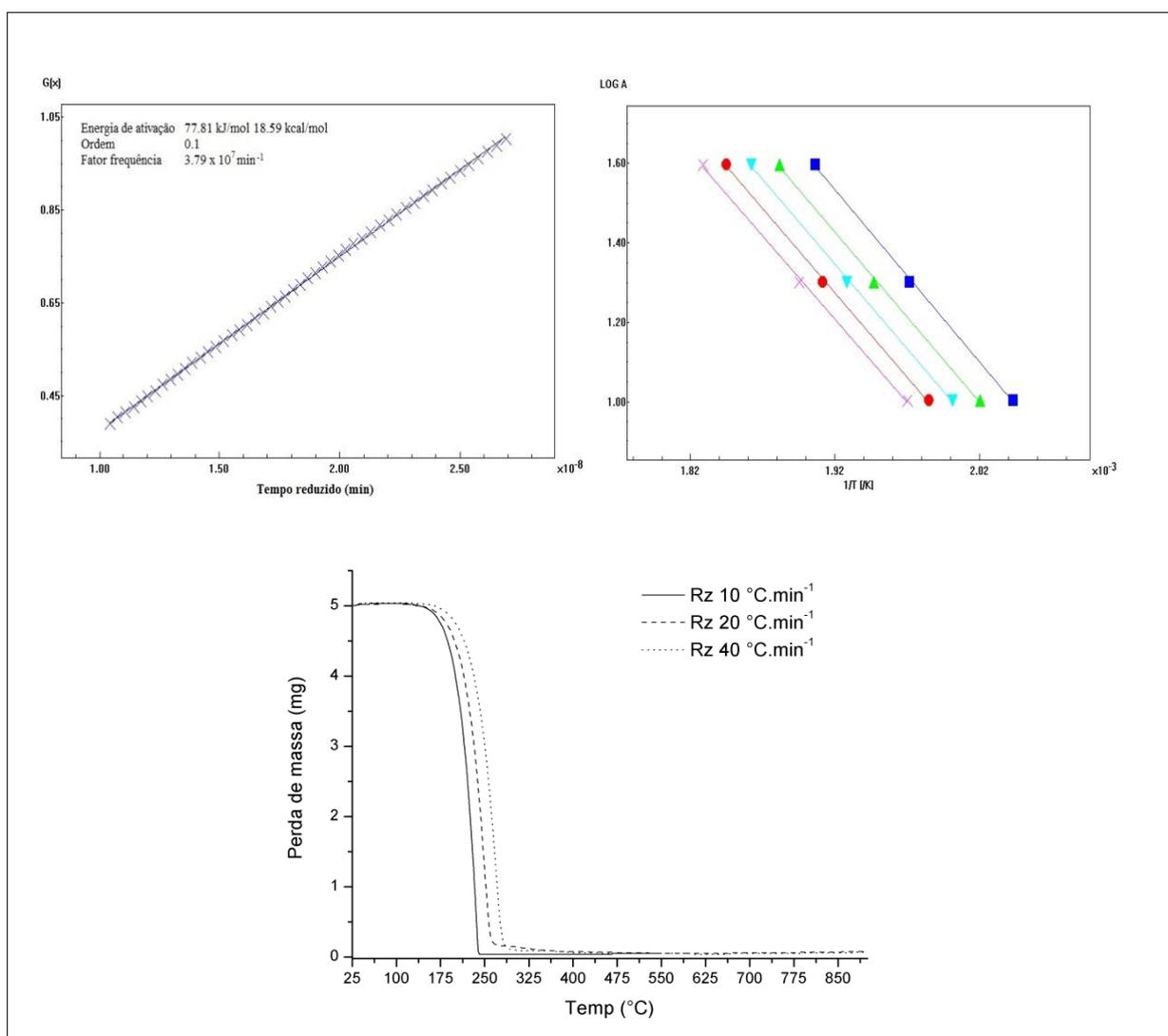
Analisou-se os eventos térmicos de decomposição utilizando-se os métodos dinâmico (não-isotérmicos) e isotérmico, através dos perfis de degradação nas temperaturas selecionadas *versus* tempo, assim como descrito nos trabalhos de Murakami et al. (2009) e de La Roca Soares et al (2011). A utilização do teste de estabilidade no presente estudo é justificada principalmente pelo fato das dispersões sólidas apresentarem a propensão de separação de fase reduzindo a sua estabilidade.

O insumo farmacêutico escolhido também apresenta baixo ponto de fusão o que também pode representar um fator crítico para suportar alguns dos processos de fabricação disponíveis sem alterar o seu estado físico.

A partir dos dados obtidos através dos estudos de termogravimetria dinâmica (TG), aplicou-se o modelo Ozawa para determinação dos parâmetros cinéticos, tais como a energia de ativação aparente (E_a), fator de frequência (A) e a ordem da reação (n). Confirmaram-se os dados obtidos, através da aplicação do modelo cinético de Arrhenius.

Os parâmetros cinéticos de decomposição térmica do ibuprofeno foram analisados sob três taxas de aquecimento (10, 20 e 40 °C.min⁻¹), considerando-se a mesma fração decomposta ($\alpha = 0,2 - 0,8$). Através dos dados calculados utilizando o modelo de Ozawa, pode-se observar um comportamento cinético de ordem zero para o ibuprofeno, com valores de energia de ativação de 77,81 KJ/mol (18,59 kcal/mol) e o fator de frequência $3,74 \times 10^7$ min⁻¹, conforme ilustrados na Figura 35. Desta forma a decomposição do fármaco e das dispersões sólidas bem como das misturas físicas avaliadas foi independente da concentração dos respectivos reagentes, estando constante em relação ao tempo.

Figura 35. Curvas de TG do IFA ibuprofeno obtidas nas razões de aquecimento 10, 20 e 40 °C.min⁻¹ e os gráficos de Ozawa



Com base nos dados obtidos pelo modelo de Ozawa, aplicou-se o método de avaliação cinética de Arrhenius, confirmando-se o mecanismo de reação de decomposição térmica a partir das curvas termogravimétricas isotérmicas do IFA ibuprofeno (Tabelas 22) nas temperaturas de 125, 130, 135, 140 e 145 °C (Figura36). A confirmação da ordem de reação para a constante do perfil de degradação do IFA deu-se com base nos valores da regressão linear (r^2), estabelecendo-se a ordem zero para a média que apresentasse valor mais próximo à unidade (Figura 37).

Tabela 22. Regressão linear para as curvas isotérmicas do IFA ibuprofeno com as respectivas ordens de reação – zero, primeira, segunda.

Temperatura °C	Ordem zero – r^2	Primeira ordem – r^2	Segunda ordem – r^2
125	0,9996	0,9989	0,9975
130	0,9996	0,9990	0,9977
135	0,9998	0,9915	0,9609
140	0,9999	0,9863	0,9456
145	0,9997	0,9792	0,9070
Média	0,99972	0,99098	0,96174

Figura 36. Curvas isotérmicas do ibuprofeno

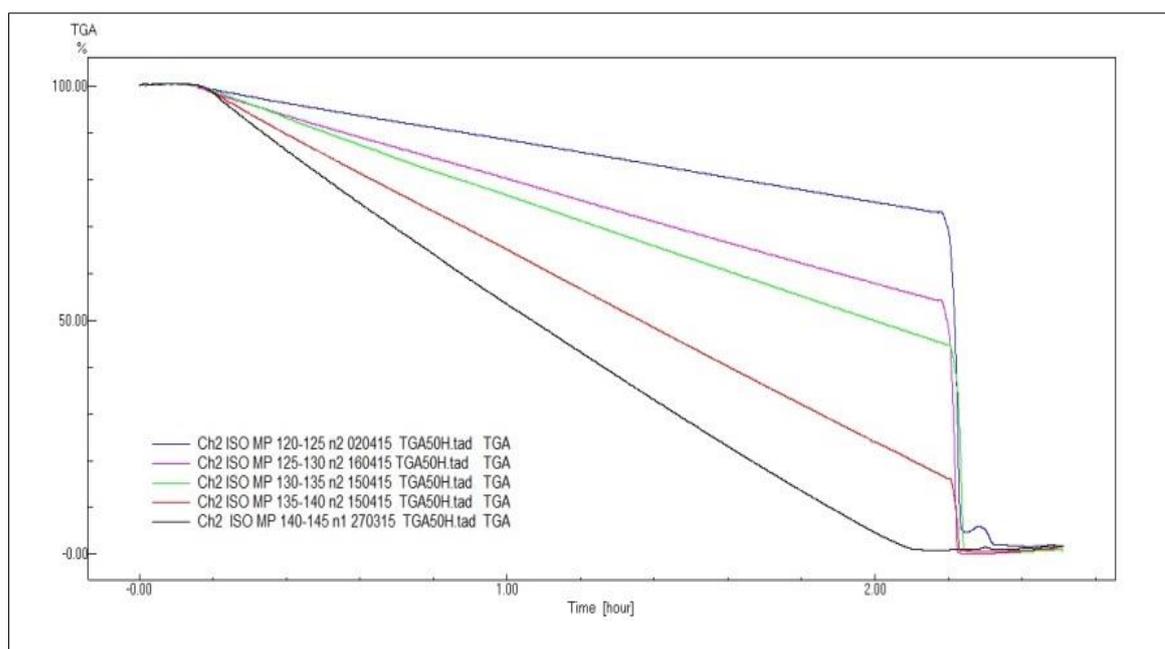
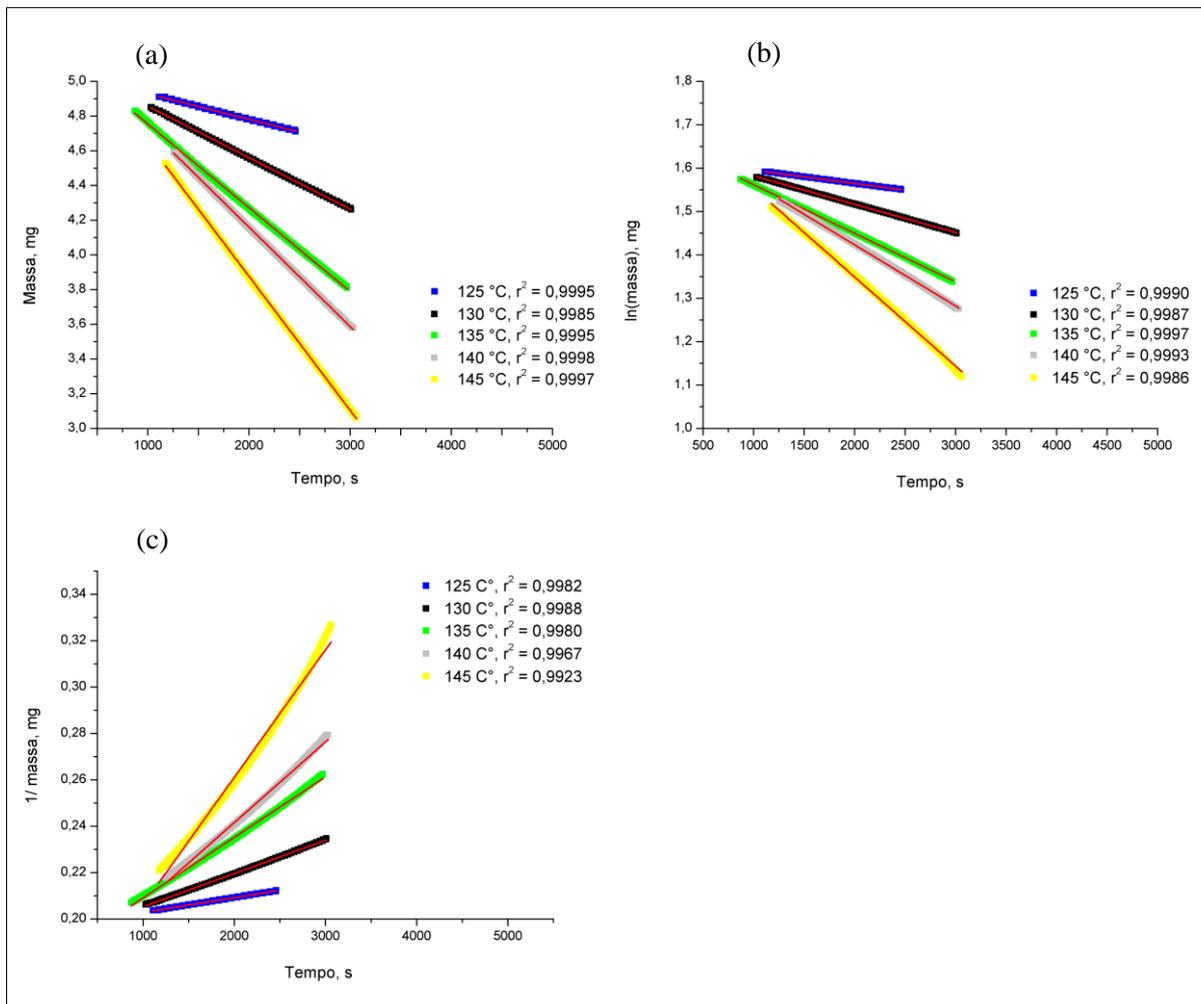


Figura 37. Curvas isotérmicas do Ibuprofeno com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.



Conforme Lachman, Lieberman e Kanig (2001) a avaliação do comportamento dos parâmetros cinéticos de estabilidade de IFA é imprescindível para a determinação da pureza qualidade do produto farmacêutico. Estes autores ainda afirmam que a degradação nos medicamentos ocorre a velocidades definidas e são todas de natureza química. Fatores como concentração dos reagentes, pH, radiação, presença de catalizadores e temperatura podem afetar diretamente na cinética química de uma formulação (TIȚA et al., 2010 ; SALVIO NETO, MATOS, 2011; DE LA ROCA SOARES, 2011; SHAMSIPUR et al., 2013).

Dentre as ordens cinéticas de reação explanadas neste trabalho, a ordem zero é a que apresenta menor impacto para a qualidade do produto farmacêutico, visto que o fator limitante destas reações são apenas os agentes externos e uma vez monitorando-os pode-se garantir a qualidade da formulação.

5.3.1 Isotermas das misturas físicas e dispersões sólidas

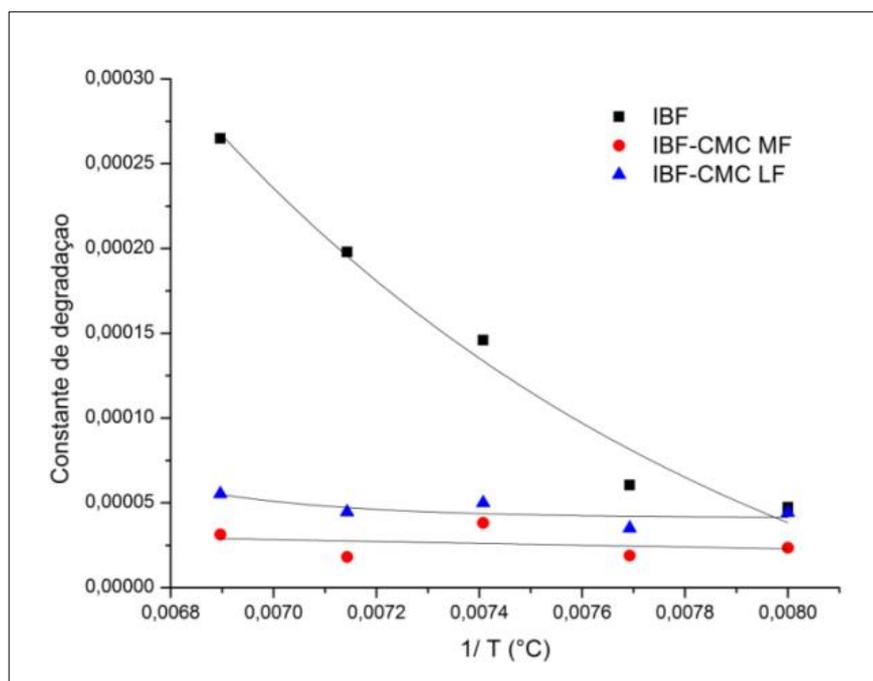
O mecanismo de reação de decomposição para as dispersões sólidas e para as misturas físicas foi obtido aplicando-se o modelo cinético de Arrhenius. As temperaturas de 125, 130, 135, 140 e 145 °C foram escolhidas com base nos dados de termogravimetria dinâmica do ibuprofeno. A ordem de reação foi estabelecida com base nos valores da regressão linear (r^2), estabelecendo-se a ordem zero para a média que apresentasse valor mais próximo à unidade (ver Apêndice B).

Comparando-se os valores da constante de degradação obtidos através do modelo de Arrhenius (Tabela 23), nas cinco taxas de aquecimento (125, 130, 135, 140 e 145 °C) submetidas a modo isotérmico de análise e com a mesma fração de decomposição ($\alpha = 0,2 - 0,8$), pode-se concluir que em termos de estabilidade $A_1 > C_1 > B_1$ onde A_1 , C_1 , B_1 são: a constante de cinética de degradação do ibuprofeno (K_{ibf}), constante de cinética de degradação da dispersão sólida liofilizada de ibuprofeno e CMC (K_{iclf}) e constante de cinética de degradação da mistura física de ibuprofeno e CMC (K_{icmf}) (Figura 38).

Tabela 23. Comparativo das constantes (k) de estudo cinético isotérmico do IFA isolado, da mistura física e da dispersão sólida liofilizada contendo o polímero em CMC.

T (°C)	IBF	IBF-CMC MF	IBF-CMC LF
125	4,74E-05	2,35E-05	4,43E-05
130	6,06E-05	1,89E-05	3,51E-05
135	1,46E-04	3,82E-05	5,00E-05
140	1,98E-04	1,81E-05	4,47E-05
145	2,65E-04	3,13E-05	5,54E-05
Média Ponderada	1,48E-04	2,61E-05	4,61E-05

Figura 38. Correlação entre as constantes de degradação do ibuprofeno isolado, da mistura física e dispersão sólida liofilizada contendo o polímero CMC.

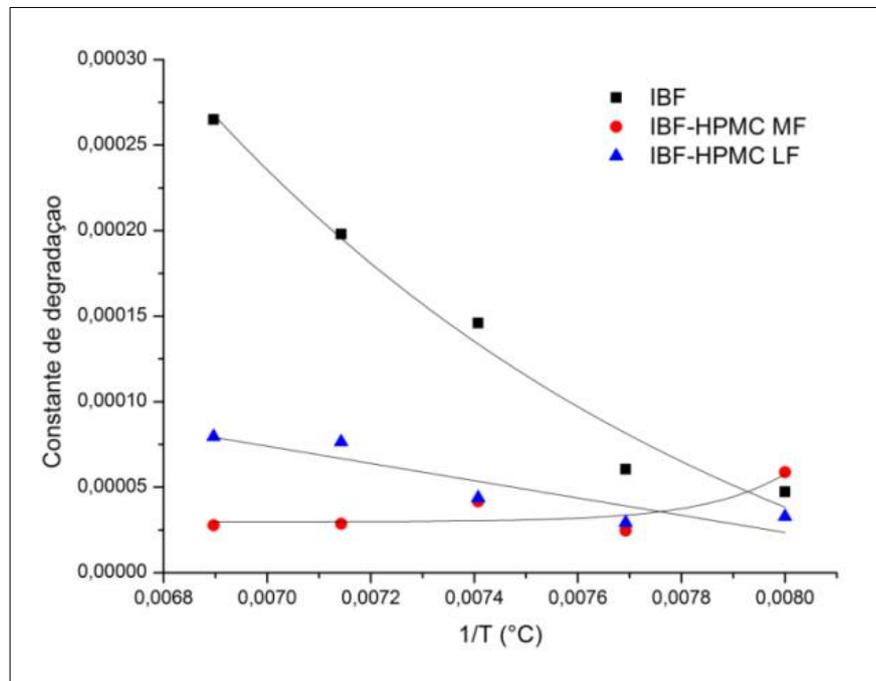


Os valores das constantes apresentados para o polímero HPMC (Tabela 24), para as mesmas condições de análise estabelecidas no estudo acima referido, em termos de estabilidade foram em ordem decrescente de estabilidade $A_1 > C_2 > B_2$, onde A_1 , C_2 , B_2 são as constantes da reação de degradação K_{ibf} , K_{ihlf} , K_{ihmf} para o IFA, dispersão sólida liofilizada e mistura física, respectivamente (Figura 39).

Tabela 24. Comparativo das constantes (k) de estudo cinético isotérmico do IFA isolado, mistura física e dispersão sólida em HPMC.

T (°C)	IBF	IBF-HPMC MF	IBF-HPMC LF
125	4,74E-05	5,88E-05	3,29E-05
130	6,06E-05	2,46E-05	2,93E-05
135	1,46E-04	4,17E-05	4,38E-05
140	1,98E-04	2,87E-05	7,65E-05
145	2,65E-04	2,78E-05	7,96E-05
Média Ponderada	1,48E-04	3,59E-05	5,34E-05

Figura 39. Correlação entre as constantes de degradação do ibuprofeno isolado, da mistura física e da dispersão sólida liofilizada contendo o polímero HPMC.



Na Figura 40 observam-se para K_{ibf} , K_{iplf} , K_{ipmf} valores em ordem decrescente de velocidade $A_1 > B_3 > C_3$ (Tabela 25) onde A_1 , B_3 , C_3 são as constantes da reação de degradação para o IFA, dispersão sólida liofilizada e mistura física, respectivamente.

Figura 40. Correlação entre as constantes de degradação do ibuprofeno isolado, da mistura física e dispersão sólida liofilizada contendo o polímero PEG.

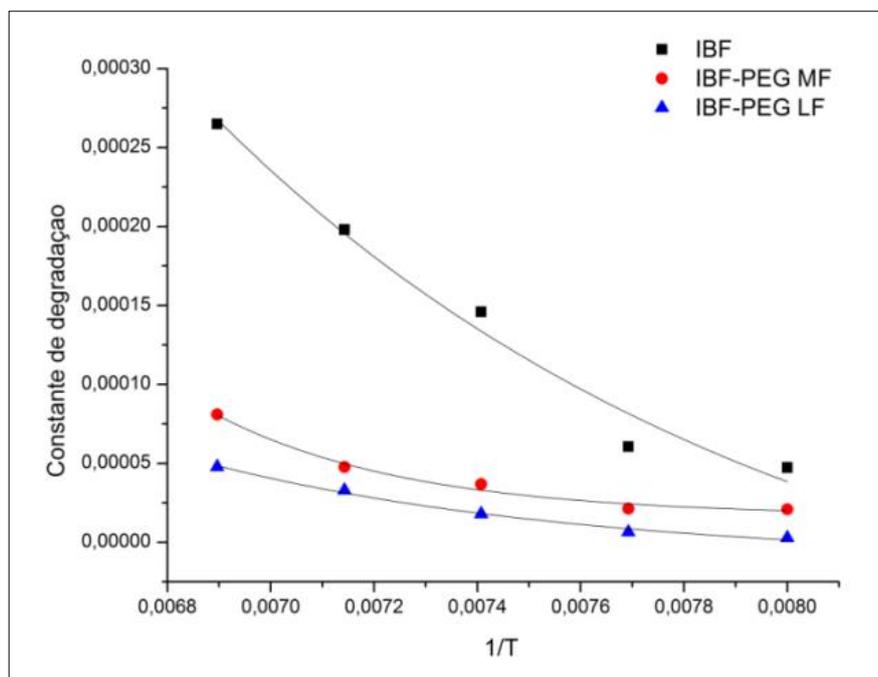


Tabela 25. Comparativo das constantes (k) de estudo cinético isotérmico do IFA isolado, mistura física e dispersão sólida em PEG.

T (°C)	IBF	IBF-PEG MF	IBF-PEG LF
125	4,74E-05	2,09E-05	2,88E-06
130	6,06E-05	2,14E-05	6,54E-06
135	1,46E-04	3,68E-05	1,80E-05
140	1,98E-04	4,77E-05	3,30E-05
145	2,65E-04	8,10E-05	4,78E-05
Média Ponderada	1,48E-04	4,27E-05	2,25E-05

Estes resultados sugerem que sob uma razão de aquecimento de 145 °C o ibuprofeno apresenta uma taxa de perda de massa maior que as das misturas físicas e das dispersões sólidas com seus respectivos excipientes. Embora $K_{i,clio}$ apresente maior valor que $K_{i,cmf}$, da mesma forma que $K_{i,hlío}$ tenha maior valor que $K_{i,hmf}$ as dispersões liofilizadas são preferíveis, visto serem produtos obtidos com a finalidade de aumentar a dissolução de IFAs poucos solúveis em meio aquoso, como é do caso do IFA ibuprofeno. Desta forma podem promover uma melhoria no processo de absorção e eficácia terapêutica do IFA assim como Frizon et al. (2013), Sankula, Kota e Nissankarrao (2014) descrevem em seus estudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As técnicas termoanalíticas aliadas à espectroscopia de infravermelho são relevantes para uma melhor compreensão das propriedades básicas dos insumos farmacêuticos ativos, dos excipientes e das interações IFA-excipiente.

Na primeira etapa deste trabalho pode-se concluir que os estudos térmicos por DSC, DSC-fotovisual e TG aplicados na caracterização do ibuprofeno mostraram-se eficientes na investigação sobre interações físico-químicas das dispersões sólidas do ibuprofeno obtidas por liofilização.

Os estudos térmicos por DSC, DSC-fotovisual e TG aplicados mostraram que o ibuprofeno sofre processo de fusão e decomposição por volatilização. Já as misturas físicas e as dispersões sólidas liofilizadas com os polímeros apresentaram além de processo de fusão, faixa de transição vítrea, com exceção do PEG 6000.

Os dados obtidos por FTIR mostraram-se relevantes na identificação da existência de interações químicas. Os dados obtidos para o IFA analisado por esta técnica mostraram-se, também, condizentes aos encontrados na literatura.

Na segunda etapa do trabalho pode-se concluir que os resultados obtidos por termogravimetria dinâmica e isotérmica mostraram-se relevantes para avaliação dos parâmetros de estabilidade do fármaco, das misturas físicas e dispersões sólidas liofilizadas com seus respectivos agentes dispersantes.

Através dos dados termoanalíticos encontrados, o PEG mostrou-se mais estável que o CMC e HPMC tanto para a mistura física quanto para a dispersão sólida liofilizada. Por fim, o conjunto de técnicas térmicas constitui uma excelente ferramenta na caracterização e predição da estabilidade térmica de uma substância, visto que a temperatura é o fator ambiental mais importante a se estudar, uma vez que influencia diretamente na estabilidade de um IFA, promovendo aumento da velocidade das reações.

Assim as técnicas para caracterização e estudo de estabilidade são de extrema importância para o a avaliação do perfil de insumos farmacêuticos e das dispersões sólidas, garantindo um parâmetro para estudo do controle de qualidade destes produtos.

PERSPECTIVAS

7. PERSPECTIVAS

A partir dos resultados obtidos no presente trabalho outros passos estão sendo tomados, como:

- ✓ Avaliar as dispersões sólidas liofilizadas também pelas de DRX e MEV.
- ✓ Assim como realizar estudos de estabilidade acelerada e de longa duração das dispersões sólidas, determinando o prazo de validade da formulação. Os estudo serão conduzidos utilizando o produto em sua embalagem de acondicionamento primário, verificando os seguintes aspectos:

Ensaio	Frequência (meses)	Quantidade Amostras
Teor de princípio ativo, quantificação de produtos de degradação, pH, claridade em soluções e perda de peso.	0	-
Teor de princípio ativo, quantificação de produtos de degradação, pH	3	-
Teor de princípio ativo, quantificação de produtos de degradação, pH, claridade em soluções e perda de peso	6	-

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ABIOYE, A. O.; KOLA-MUSTAPHA, A.; RUPARELIA, K. Impact of in situ granulation and temperature quenching on crystal habit and micromeritic properties of ibuprofen-cationic dextran conjugate cristanules. **International journal of pharmaceutics**, v. 462, n. 1-2, p. 83–102, 28 fev. 2014.

ALI, A.; KHARSHOUM, R.; SANAD, R. Comparative pharmacokinetic study of two lyophilized orally disintegrating tablets formulations of vinpocetine in human volunteers. **International Journal of Drug Delivery**, v. 5, n. 2, p. 167–176, 1 jan. 2013.

AL-OBAIDI, H. et al. Effect of drug-polymer interactions on the aqueous solubility of milled solid dispersions. **International journal of pharmaceutics**, v. 446, n. 1-2, p. 100–5, 25 mar. 2013.

ALVAREZ, R.M.S.; CUTIN, E.H.; DELLA VÉDOVA, C.O. Vibrational and theoretical studies of N-(fluorosulfonyl)imidodisulfurous difluoride, FSO₂N=SF₂. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 58, n. 1, p. 149–59, jan. 2002.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 3, p. 413–20, 1 mar. 1995.

ANDRADE, J. et al. Análise térmica aplicada ao estudo de materiais energéticos. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 952–956, ago. 2007.

ANDREWS, G. P.; ABUDIYAK, O. A.; JONES, D. S. Physicochemical characterization of hot melt extruded bicalutamide-polyvinylpyrrolidone solid dispersions. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 3, p. 1322–35, mar. 2010.

ANDREWS, G. P.; OSAMA, A. A.; JONES, D. S. Physicochemical Characterization of Hot Melt Extruded Bicalutamide–Polyvinylpyrrolidone Solid Dispersions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 1322–35, 2010.

ANDRIOLI, A. et al. Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, p. 401–411, 1 ago. 2014.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de IFAs**. 8 ed. ed.São Paulo: Artmed, 2007.

ARAÚJO, L. U. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, n. 6, p. 480–492, dez. 2010.

ÁVILA, I.; CRNKOVIC, P. M.; MILIOLI, F. E. Estudo termogravimétrico do efeito da temperatura e da atmosfera na absorção de dióxido de enxofre por calcário. **Quim. Nova**, v. 29, n. 6, p. 1244–1249, ago. 2006.

ÁVILA, I.; CRNKOVIC, P. M.; MILIOLI, F. E. Determinação dos parâmetros de arrhenius da reação de sorção do dióxido de enxofre por calcário. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1275–1281, out. 2007.

AZZAMA, W.; BASHIRB, A.; SHEKHAHC, O. Thermal study and structural characterization of self-assembled monolayers generated from diadamantane disulfide on Au(111). **Applied Surface Science**, v. 257, p. 3739–47, nov. 2011.

BADRAN, M. M.; KUNTSCHKE, J.; FAHR, A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller) in vitro: dependency on needle size and applied formulation. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 4-5, p. 511–23, 2 mar. 2009.

BAIRD, J. A.; TAYLOR, L. S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, n. 5, p. 396–421, abr. 2012.

BANNACH, G. et al. Efeitos da história térmica nas propriedades do polímero pet: um experimento para ensino de análise térmica. **Química Nova**, v.34, n.10, p. 1825–29, jul. 2011.

BANDARI, S et al. Physicochemical characterization and dissolution enhancement of loratadine by solid dispersion technique. **Korean Journal of Chemical Engineering**, v. 30, n. 1, p. 238-244, jan. 2013.

BARATA, P.; OLIVEIRA, R. Estabilidade Dos Medicamentos. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v. 341, n. 7, p. 330–341, 2010.

BIKIARIS, D. et al. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs. **Thermochimica Acta**, v. 439, n. 1-2, p. 58–67, dez. 2005.

BIKIARIS, D. N. Solid dispersions, Part I: recent evolutions and future opportunities in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 8, n. 11, p. 1501–1519, nov. 2011.

BISWAL, S. et al. Enhancement of dissolution rate of gliclazide using solid dispersions with polyethylene glycol 6000. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 2, p. 563–70, jan. 2008.

BLEY, H.; FUSSNEGGER, B.; BODMEIER, R. Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends. **International journal of pharmaceuticals**, v. 390, n. 2, p. 165–73, 10 maio 2010.

BÖER, T. M. et al. Correlation of thermal analysis and pyrolysis coupled to GC-MS in the characterization of tacrolimus. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 73, p. 18–23, 25 jan. 2013.

BOSCA, S.; FISSORE, D. Design and validation of an innovative soft-sensor for pharmaceuticals freeze-drying monitoring. **Chemical Engineering Science**, v. 66, n. 21, p. 5127–5136, nov. 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 9 ago. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 20 dez. 2013.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira. Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 5. ed. Brasília: FioCruz, 2010. v. 1

BUDDHIRANON, S.; KYU, T. Solubilization of genistein in poly(oxyethylene) through eutectic crystal melting. **The journal of physical chemistry. B**, v. 116, n. 27, p. 7795–802, 12 jul. 2012.

BAIRD, J.A.; TAYLOR, L.S. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 5, p. 396 – 421, abr. 2012.

CARON, V.; BHUGRA, C.; PIKAL, M.J. Prediction of onset of crystallization in amorphous pharmaceutical systems: phenobarbital, nifedipine/PVP, and phenobarbital/PVP. **journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 9, p. 3887 – 900, set. 2010.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; RIOS-SANTOS, F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 3, p. 448–464, jun. 2004.

CELIC, M.; WENDEL, S. C. Spray drying and pharmaceutical applications. In: **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**. 3 ed. ed.[s.l.] Boca Raton: Taylor, Francis Group, 2010. p. 98–125.

CHANG-YING, Y. et al. Inhibitory effect of copper complex of indomethacin on bacteria studied by microcalorimetry. **Biological trace element research**, v. 122, n. 1, p. 82–8, abr. 2008.

CHEN, L. et al. Improved dissolution and anti-inflammatory effect of ibuprofen by solid dispersion. **Frontiers of medicine**, v. 6, n. 2, p. 195–203, jun. 2012.

CHIENGA, N.; RADESB, T.; AALTONENC, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 4, p. 618 – 644, 2011.

CHOKSHI, R. J. et al. Stabilization of low glass transition temperature indomethacin formulations: impact of polymer-type and its concentration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 6, p 2286 – 98, jun. 2008.

CHORILLI, M. et al. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 31, n. 1, p. 69–73, 2010.

CUI, Y. A material science perspective of pharmaceutical solids. **International journal of pharmaceuticals**, v. 339, n. 1-2, p. 3–18, 18 jul. 2007.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Rev. Ciênc Farm. Básica Apl.**, v. 28, n. 1, p. 1–9, 2007.

DE LA ROCA SOARES, M. F. et al. Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 104, n 1, p. 307 – 13, abr. 2011.

DE WAARD, H. et al. Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersions with a surfactant physically mixed or incorporated. **International journal of pharmaceuticals**, v. 349, n. 1-2, p. 66–73, 12 fev. 2008.

DE WINTER, S. et al. Impact of temperature exposure on stability of drugs in a real-world out-of-hospital setting. **Annals of emergency medicine**, v. 62, n. 4, p. 380–387.e1, 24 out. 2013.

DETOISIEN, T. et al. Thermal analysis: A further step in characterizing solid forms obtained by screening crystallization of an API. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 403, n 1 – 2, p. 29–36, 17 jan. 2011.

DONG, H. B.; HUNT, J. D. A numerical model for a heat flux DSC: Determining heat transfer coefficients within a DSC. **Materials Science and Engineering: A**, v. 413-414, p. 470–473, dez. 2005.

DORNIANI, D. et al. Controlled-release formulation of perindopril erbumine loaded PEG-coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. **Journal of Materials Science**, v. 49, n. 24, p. 8487–8497, 9 set. 2014.

DRAGOI, E.-N.; CURTEANU, S.; FISSORE, D. Freeze-drying modeling and monitoring using a new neuro-evolutive technique. **Chemical Engineering Science**, v. 72, p. 195–204, abr. 2012.

DUDOGNON E. et al. Solid-solid transformation in racemic Ibuprofen. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 1, p. 81 – 89, jan. 2013.

ELKORDY, A. A.; ESSA, E. A. Dissolution of ibuprofen from spray dried and spray chilled particles. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 23, n. 3, p. 284–90, jul. 2010.

ESSID, M.; RZAIGUI, M.; MAROUANI, H. Synthesis and Physico-Chemical Studies of a New Noncentrosymmetric Bis[N-(2-hydroxyethyl)piperazine-1,4-dium] Tetrakis (hydrogen oxalate) Trihydrate: $[C_6H_{16}N_2O]_2(HC_2O_4)_4 \cdot 3H_2O$. **Journal of Chemical Crystallography**, v. 45, n. 6, p310–17, jun. 2015.

EVANS, A. M. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. **Clinical rheumatology**, v. 20 Suppl 1, p. S9–14, nov. 2001.

FRIZON, F. et al. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods. **Powder Technology**, v. 235, p. 532–539, fev. 2013.

GÁLICO, D. A. et al. Thermoanalytical study of nimesulide and their recrystallization products obtained from solutions of several alcohols. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2385–2390, 23 jul. 2013.

GALVÃO, F. P. et al. Thermal characterization of some guanylhydrazones by thermal and nonthermal techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 879–887, 24 dez. 2014.

GEORGE, J. et al. Amine functionalised nanoclay incorporated hydroxypropyl methyl cellulose nanocomposites: synthesis and characterisation. **International Journal of Plastics Technology**, v. 18, n. 2, p. 252–262, 2014.

GHOSH, I. et al. Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder. **International journal of pharmaceutics**, v. 419, n. 1-2, p. 12–9, 31 out. 2011.

GUPTA, R. A.; DUBOIS, R. N. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. **Nature Reviews Cancer**, v. 1, n. 1, p. 11 – 21, out. 2001.

GURSOY, R. N.; BENITA, S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie**, v. 58, n. 3, p. 173–82, abr. 2004.

HALDORAI, Y.; SHIM, J.-J. Chemo-responsive bilayer actuator film: fabrication, characterization and actuator response. **New Journal of Chemistry**, v. 38, n. 6, p. 2653, 19 maio 2014.

HARRIS, R. K. Applications of solid-state NMR to pharmaceutical polymorphism and related matters. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 59, n. 2, p. 225–39, fev. 2007.

HATTORI, Y.; HARUNA, Y.; OTSUKA, M. Dissolution process analysis using model-free Noyes-Whitney integral equation. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 102, p. 227–31, 1 fev. 2013.

HILLGREN, A.; ALDÉN, M. A comparison between the protection of LDH during freeze-thawing by PEG 6000 and Brij 35 at low concentrations. **International journal of pharmaceutics**, v. 244, n. 1-2, p. 137–49, 5 set. 2002.

HU, Q. et al. Highly efficient miniaturized coprecipitation screening (MiCoS) for amorphous solid dispersion formulation development. **International journal of pharmaceutics**, v. 450, n. 1-2, p. 53–62, 25 jun. 2013.

HUANG, L.-F.; TONG, W.-Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced drug delivery reviews**, v. 56, n. 3, p. 321–34, 23 fev. 2004.

HUSSAIN, M. D. et al. Ibuprofen–phospholipid solid dispersions: Improved dissolution and gastric tolerance. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 422, n. 1-2, p. 290–294, 17 jan. 2012.

IBRAHIM, M. M. et al. Evaluation of cellulose and carboxymethyl cellulose/poly(vinyl alcohol) membranes. **Carbohydrate polymers**, v. 95, n. 1, p. 414–20, 5 jun. 2013.

IVANOV, I. T.; TSOKEVA, Z. Effect of chirality on PVP/drug interaction within binary physical mixtures of ibuprofen, ketoprofen, and naproxen: a DSC study. **Chirality**, v. 21, n. 8, p. 719–27, ago. 2009.

JANSSENS, S. et al. Characterization of ternary solid dispersions of itraconazole, PEG 6000, and HPMC 2910 E5. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 97, n. 6, p. 2110–20, jun. 2008.

KARAVAS, E. et al. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.**, v. 63, n. 2, p. 103–14, jun. 2006.

KAUR, J. et al. Improvement of drug solubility using solid dispersion. **International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 2, p. 47–53, 2012.

KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: basic approaches and practical applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 420, n. 1, p. 1–10, 25 nov. 2011.

KHAN, S. et al. Physicochemical characterisation, drug polymer dissolution and in vitro evaluation of phenacetin and phenylbutazone solid dispersions with polyethylene glycol 8000. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 100, n. 10, p. 4281–94, out. 2011.

KIM, K. S.; SIMON, L. Application of a dissolution-diffusion model to the release of 5-fluorouracil from polymer microspheres. **Chemical Engineering Communications**, v. 199, n. 5, p. 587–599, 6 maio 2012.

KLÍMOVÁ, K.; LEITNER, J. DSC study and phase diagrams calculation of binary systems of paracetamol. **Thermochimica Acta**, v. 550, p. 59–64, dez. 2012.

KNOWLES, R. G. Development of anti-inflammatory drugs - the research and development process. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 114, n. 1, p. 7–12, jan. 2014.

KOGA, N. Ozawa's kinetic method for analyzing thermoanalytical curves. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 113, n. 3, p. 1527–1541, 16 jan. 2013.

KÖK, M. V.; GUL, K. G. Combustion characteristics and kinetic analysis of Turkish crude oils and their SARA fractions by DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 114, n. 1, p. 269–275, 7 jun. 2013.

KOTAR, A. et al. Potential of Solid-state NMR and SEM in Characterization of Tablets of Ibuprofen. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 11, n. 2, p. 124–130, 13 fev. 2015.

KOVALA-DEMERTZI, D. Recent advances on non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs: Organotin complexes of NSAIDs. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, n. 8, p. 1767–1774, abr. 2006.

LACHMAN, L., DELUCA, P., AKERS, M.J. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 2, cap – 26, p. 1277–1355.

LEUNER, C. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 47–60, 3 jul. 2000.

LIMA, N. G. P. B. et al. Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2311–2318, 21 maio 2013.

LIN, X. et al. Synthesis, characterization and electrospinning of new thermoplastic carboxymethyl cellulose (TCMC). **Chemical Engineering Journal**, v. 215-216, p. 709–720, jan. 2013.

LIRA, A. M. et al. Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations. **Thermochemica Acta**, v. 457, n. 1-2, p. 1–6, jun. 2007.

MAHESWARAM, M. P. et al. Characterization of crystalline and amorphous content in pharmaceutical solids by dielectric thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, n. 3, p. 1987–1997, 20 jan. 2012.

MAHLIN, D.; BERGSTRÖM, C. A. S. Early drug development predictions of glass-forming ability and physical stability of drugs. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 2, p. 323–32, 13 maio 2013.

MATOS, J. R.; MERCURI, L.; BARROS, G. Análise Térmica Aplicada a Fármaco e Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, cap – 4, p. 32 – 65 (Coleção Ciências Farmacêuticas).

MAULVI, F. A. et al. Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. **Powder Technology**, v. 207, n. 1-3, p. 47–54, fev. 2011.

MOFFAT, J. G.; QI, S.; CRAIG, D. Q. M. Spatial characterization of hot melt extruded dispersion systems using thermal atomic force microscopy methods: the effects of processing parameters on phase separation. **Pharmaceutical research**, v. 31, n. 7, p. 1744–52, jul. 2014.

MORE, P. K.; KHOMANE, K. S.; BANSAL, A. K. Flow and compaction behaviour of ultrafine coated ibuprofen. **International journal of pharmaceutics**, v. 441, n. 1-2, p. 527–34, 30 jan. 2013.

MORGAN, S. et al. The cost of drug development: a systematic review. **Health policy (Amsterdam, Netherlands)**, v. 100, n. 1, p. 4–17, abr. 2011.

MORTKO, C. J. et al. Risk assessment and physicochemical characterization of a metastable dihydrate API phase for intravenous formulation development. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 12, p. 4973–81, dez. 2010.

MRUTHYUNJAYA SWAMY, T. M.; RAMARAJ, B. Thermal and morphological properties of SA/HPMC blends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 112, n. 4, p. 2235–2240, 15 maio 2009.

MURAKAMI, F. S. et al. **Estudo de estabilidade de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de Omeprazol** *Latin American Journal of Pharmacy*, 2009. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10915/7816>>. Acesso em: 26 jul. 2015

NAGY, Z. K. et al. High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole. **International journal of pharmaceutics**, v. 480, n. 1-2, p. 137–42, 1 mar. 2015.

NAINAR, S. et al. Biopharmaceutical Classification System in *Invitro/ In-vivo* Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 2, 24 abr. 2012.

NASEEM, A. et al. Effects of plasma irradiation on the wettability and dissolution of compacts of griseofulvin. **International journal of pharmaceutics**, v. 269, n. 2, p. 443–50, 28 jan. 2004.

NEWA, M. et al. Preparation and evaluation of fast dissolving ibuprofen-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. **Drug delivery**, v. 15, n. 6, p. 355–64, ago. 2008.

NGUYEN, T. N.-G. et al. Development of a modified - solid dispersion in an uncommon approach of melting method facilitating properties of a swellable polymer to enhance drug dissolution. **International journal of pharmaceutics**, v. 484, n. 1-2, p. 228–34, 30 abr. 2015.

NINAN, N. et al. Pectin/carboxymethyl cellulose/microfibrillated cellulose composite scaffolds for tissue engineering. **Carbohydrate polymers**, v. 98, n. 1, p. 877–85, 15 out. 2013.

NOKHODCHI, A. et al. Crystal engineering of ibuprofen using starch derivatives in crystallization medium to produce promising ibuprofen with improved pharmaceutical performance. **RSC Adv.**, v. 5, n. 57, p. 46119–46131, 20 maio 2015.

O'NEILL, M. A. A.; GAISFORD, S. Application and use of isothermal calorimetry in pharmaceutical development. **International journal of pharmaceutics**, v. 417, n. 1-2, p. 83–93, 30 set. 2011.

OLIVEIRA, M. A. DE; YOSHIDA, M. I.; LIMA GOMES, E. C. DE. Análise térmica aplicada a IFAs e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224–1230, 2011.

PAJANDER, J. et al. Behaviour of HPMC compacts investigated using UV-imaging. **International journal of pharmaceutics**, v. 427, n. 2, p. 345–53, 10 maio 2012.

PAIVA, J. M. F. et al. Avaliação da temperatura de transição vítrea de compósitos poliméricos reparados de uso aeronáutico. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.16, n.1, p. 79–87, mar. 2006.

PALUCKI, M. et al. Strategies at the interface of drug discovery and development: early optimization of the solid state phase and preclinical toxicology formulation for potential drug candidates. **Journal of medicinal chemistry**, v. 53, n. 16, p. 5897–905, 26 ago. 2010.

PANDYA, R.; MEHTA, T.; GOHEL, M. Amalgamation of solid dispersion and adsorption technique. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 699–709, 24 ago. 2014.

PATIL, P. H. et al. Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble raloxifene using microwave induced fusion method. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 3, p. 571 – 578, jul. 2013.

PEREIRA DE SOUSA, I.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Pre-systemic metabolism of orally administered drugs and strategies to overcome it. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**, v. 192, p. 301–9, 28 out. 2014.

PERRIN, M.A. et al. Rimonabant Dimorphism and Its Pressure–Temperature Phase Diagram: A Delicate Case of Overall Monotropic Behavior. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, p. 2311 – 2321, 7 jul. 2013.

PINTO, A. C.; BARREIRO, E. J. Desafios da indústria farmacêutica brasileira. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1557–1560, 2013.

POMBAL, R.; BARATA, P.; OLIVEIRA, R. Estabilidade dos medicamentos manipulados, **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, n.7, p. 322–333, 2010.

RAHMAN, Z.; SIDDIQUI, A.; KHAN, M. A. Characterization of a nonribosomal peptide antibiotic solid dispersion formulation by process analytical technologies sensors. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 102, n. 12, p. 4337–46, dez. 2013.

RANKELL, A. S.; LIEBERMAN, H. A.; SCHIFFMAN, R. F. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001.

ROUMELI, E. et al. Compatibility study betweentrandolapril and natural excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, n. 3, p. 2109–2115, 5 jun. 2012.

SAHOO, S. et al. Characterization of Mucoadhesive Norfloxacin suspensions by fourier transform Infrared Spectroscopy. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 3, n. 4, p. 261–270, 2011.

SAKATA, Y.; YAMAGUCHI, H. Effects of calcium salts on thermal characteristics of hydroxypropyl methylcellulose films. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 357, n. 4, p. 1279–1284, fev. 2011.

SALVIO NETO, H.; MATOS, J. DO R. Compatibility and decomposition kinetics studies of prednicarbate alone and associated with glyceryl stearate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 103, n. 1, p. 393–399, 17 out. 2010.

SANKULA, K.; KOTA, S.; NISSANKARRAO, S. Enhancement of Dissolution rate of Ciprofloxacin by using various Solid Dispersion Techniques. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 1, p. 80–86, 1 nov. 2014.

SASTRY, S. V.; NYSHADHAM, J. R.; FIX, J. A. Recent technological advances in oral drug delivery - a review. **Pharmaceutical science & technology today**, v. 3, n. 4, p. 138–145, abr. 2000.

SENA, M. M. et al. Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 75–79, fev. 2007.

SERAJUDDIN, A. T. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 88, n. 10, p. 1058–66, out. 1999.

SHAH, A. K.; AGNIHOTRI, S. A. Recent advances and novel strategies in pre-clinical formulation development: an overview. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 156, n. 3, p. 281–96, 20 dez. 2011.

SHAH, S. et al. Melt extrusion with poorly soluble drugs. **International journal of pharmaceuticals**, v. 453, n. 1, p. 233–52, 30 ago. 2013.

SHAMSIPUR, M. et al. Thermal Stability and Decomposition Kinetic Studies of Acyclovir and Zidovudine Drug Compounds. **AAPS Pharmaceutical Science technology**, v. 14, n. 1, p. 287 – 293, mar. 2013.

SIEPMANN, J. et al. Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. **International journal of pharmaceuticals**, v. 441, n. 1-2, p. 826–34, 30 jan. 2013.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug dissolution. **International journal of pharmaceuticals**, v. 453, n. 1, p. 12–24, 30 ago. 2013.

SIEWERT, M. et al. FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. **AAPS PharmSciTech**, v. 4, n. 1, p. E7, jan. 2003.

SILVA, E. C. DA; PAOLA, M. V. R. V. DE; MATOS, J. DO R. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 3, 2007.

SILVA, I. M. P. E et al. A silver complex with ibuprofen: Synthesis, solid state characterization, DFT calculations and antibacterial assays. **Journal of Molecular Structure**, v. 1049, p. 1–6, out. 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7a ed. Rio de Janeiro: LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2006.

SOARES, M. F. DE L. R. et al. Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 104, n. 1, p. 307–313, 7 jan. 2011.

SOUZA, J. DE; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de IFAs e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 515–527, 1 dez. 2007.

SOVIZI, M. R. Thermal behavior of drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, n. 1, p. 285–289, 21 jan. 2010.

STORPIRTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 32–64, 2009.

SZUTS, A. et al. Applicability of sucrose laurate as surfactant in solid dispersions prepared by melt technology. **International journal of pharmaceutics**, v. 410, n. 1-2, p. 107–110, 30 maio 2011.

TAGHIZADEH, M. T.; RAD, H.; ABDOLLAHI, R. A kinetic study of ultrasonic degradation of carboxymethyl cellulose. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 123, n. 3, p. 1896–1904, 5 fev. 2012.

THOMMES, M. et al. Improvement of the dissolution rate of poorly soluble drugs by solid crystal suspensions. **Molecular pharmaceutics**, v. 8, n. 3, p. 727–35, 6 jun. 2011.

TISHMACK, P. A.; BUGAY, D. E.; BYRN, S. R. Solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy--pharmaceutical applications. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 92, n. 3, p. 441–74, mar. 2003.

TITA, B. et al. Compatibility study between indomethacin and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 118, n. 2, p. 1293–1304, 24 jul. 2014.

TIȚA, B. et al. Thermal stability of ibuprofen. Kinetic study under non-isothermal conditions. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 55, n. 9, p. 553–558, 1 jan. 2010.

TIȚA, B. et al. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 105, n. 2, p. 517–527, 16 dez. 2011.

TIȚA, B. et al. Thermal stability of piroxicam. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 112, n. 1, p. 367–374, 12 fev. 2013.

TITA, B.; JURCA, T.; TITA, D. Thermal stability of pentoxifylline: active substance and tablets. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 113, n. 1, p. 291–299, 30 abr. 2013.

TONGDEESOONTORN, W. et al. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films. **Chemistry Central journal**, v. 5, n. 1, p. 6, jan. 2011.

TONHI, E. et al. Fases estacionárias para cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (CLAE-FR) baseadas em superfícies de óxidos inorgânicos funcionalizados. **Química Nova**, v. 25, n. 4, p. 616–623, jul. 2002.

UEDA H, et al. Anti-plasticizing effect of amorphous indomethacin induced by specific intermolecular interactions with PVA copolymer. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 9, p. 2829–38, set. 2014.

VALIZADEH, H. et al. Preparation and characterization of solid dispersions of piroxicam with hydrophilic carriers. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 33, n. 1, p. 45–56, jan. 2007.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug discovery today**, v. 12, n. 23-24, p. 1068–75, dez. 2007.

VERRECK, G. et al. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion--Part I. **International journal of pharmaceuticals**, v. 251, n. 1-2, p. 165–74, 30 jan. 2003.

VO, C. L.-N.; PARK, C.; LEE, B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 85, n. 3 Pt B, p. 799–813, nov. 2013.

WEATHERLEY, S. et al. Hot-melt granulation in a twin screw extruder: effects of processing on formulations with caffeine and Ibuprofen. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 102, n. 12, p. 4330–6, dez. 2013.

WEGIEL, L. A. et al. Crystallization of amorphous solid dispersions of resveratrol during preparation and storage-Impact of different polymers. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 102, n. 1, p. 171–84, jan. 2013.

WU, L.; ZHANG, J.; WATANABE, W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles. **Advanced drug delivery reviews**, v. 63, n. 6, p. 456–69, 30 maio 2011.

WU, T.; YU, L. Surface crystallization of indomethacin below T_g. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 10, p 2350 – 2355, out. 2006.

XU, Y. et al. Solid-state characterization and transformation of various creatine phosphate sodium hydrates. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 103, n. 11, p. 3688–95, nov. 2014.

ZHANG, H.-X. et al. Micronization of atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process. **International journal of pharmaceutics**, v. 374, n. 1-2, p. 106–13, 5 jun. 2009.

APÊNDICE

APÊNDICE A

Figura 41. Certificado de análise do ibuprofeno.

		HENRIFARMA PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS LT	
		CERTIFICADO DE ANÁLISE	
		Emissão: 30/10/2012	NR. N.F.: 065059
Produto	IBUPROFENO		
Especificação	BP 2011/ USP 34		
Fórmula	C13 H18 O2		
Peso Molecular	206.3		
D.C.B	04766		
C.A.S.	15687-27-1		
Aspecto	PO CRISTALINO BRANCO OU QUASE BRANCO. #		
Solubilidade	INSOLUVEL EM AGUA, MUITO SOLUVEL EM ALCOOL, EM METANOL, EM ACETONA E EM CLOROFORMIO. #		
País de Origem	CHINA		
Lote Henrifarma Nº	11123849 *28070/12-028884		
Lote Fabricante Nº	11123849		
Data de Fabricação	28/12/2011		
Data de Validade	28/12/2015		
Conservação	RECIPIENTES HERMETICOS.		
Determinação Física			
APARENCIA DA SOLUCAO	Especificações	Unidades	Resultado
PONTO DE FUSAO	TESTE		PASSA TESTE
ROTACAO OPTICA	75 A 78	° C	75 #
	+ 0.05 A - 0.05	° (GRAUS	0.0 #
Determinação Química			
TEOR (BASE ANIDRA)	Especificações	Unidades	Resultado
METAIS PESADOS	97.0 A 103.0	% PESO	99.0 #
PERDA POR DESSECACAO	MAXIMO 10	ppm	< 10 #
CINZAS SULFATADAS	MAXIMO 0.5	%	0.0 #
SUBSTANCIAS RELATADAS	MAXIMO 0.1	%	0.07 #
IMPUREZAS A	MAXIMO 0.15	%	0.04
IMPUREZAS J	MAXIMO 0.15	%	0.0
IMPUREZAS F	MAXIMO 0.1	%	0.0
IMPUREZAS N	MAXIMO 0.15	%	0.0
OUTRAS IMPUREZAS	MAXIMO 0.05	%	0.04
IMPUREZAS TOTAIS	MAXIMO 0.2	%	0.07
SOLVENTE RESIDUAL (ETANOL)	MAXIMO 5000	ppm	115
SOLVENTE RESIDUAL (DICLOROMETANO)	MAXIMO 600	ppm	0.0

APÊNDICE B

Figura 42. Curvas isotérmicas das misturas física de IBF-CMC com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.

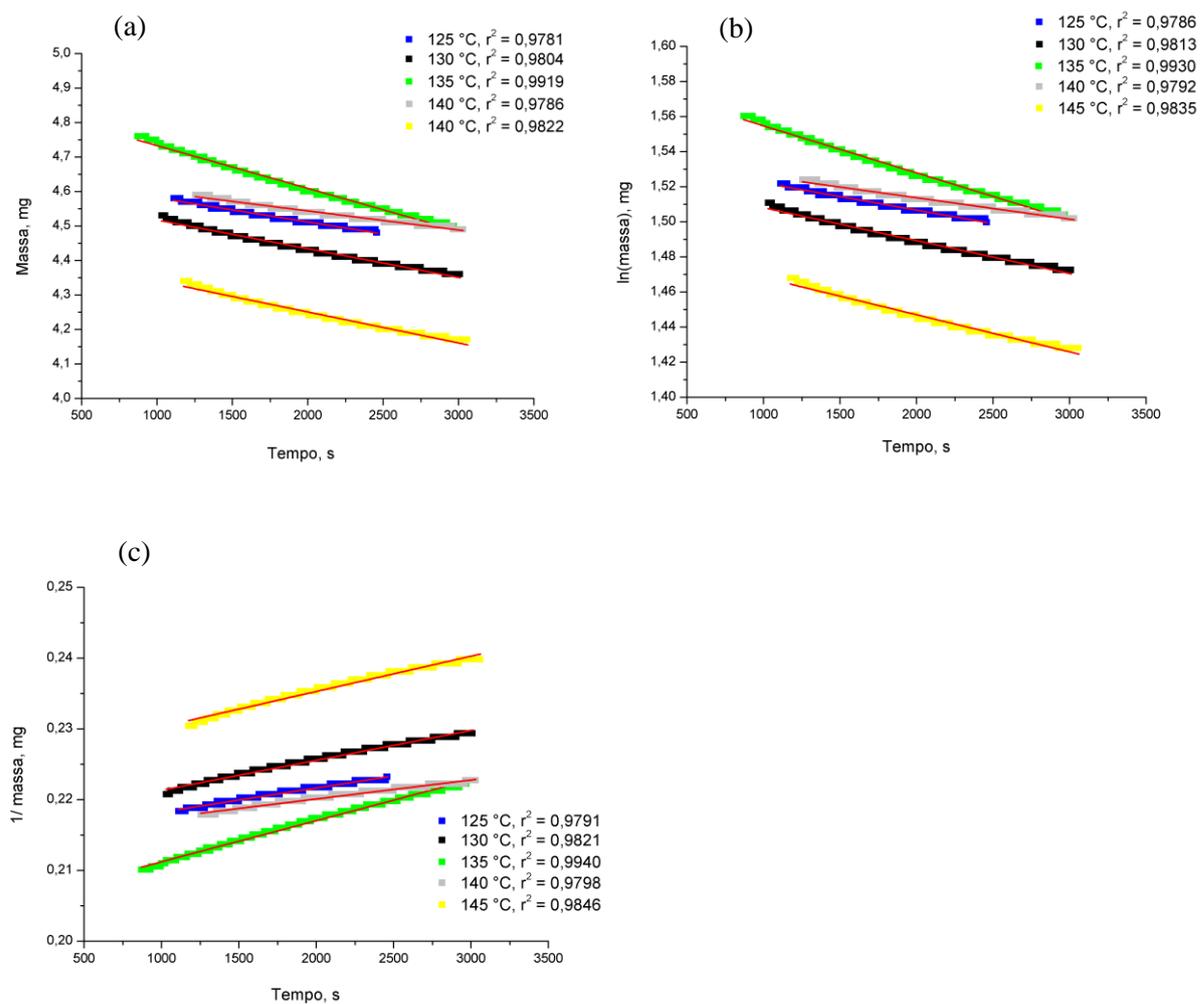


Figura 43. Curvas isotérmicas das dispersões sólidas liofilizadas de IBF-CMC com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.

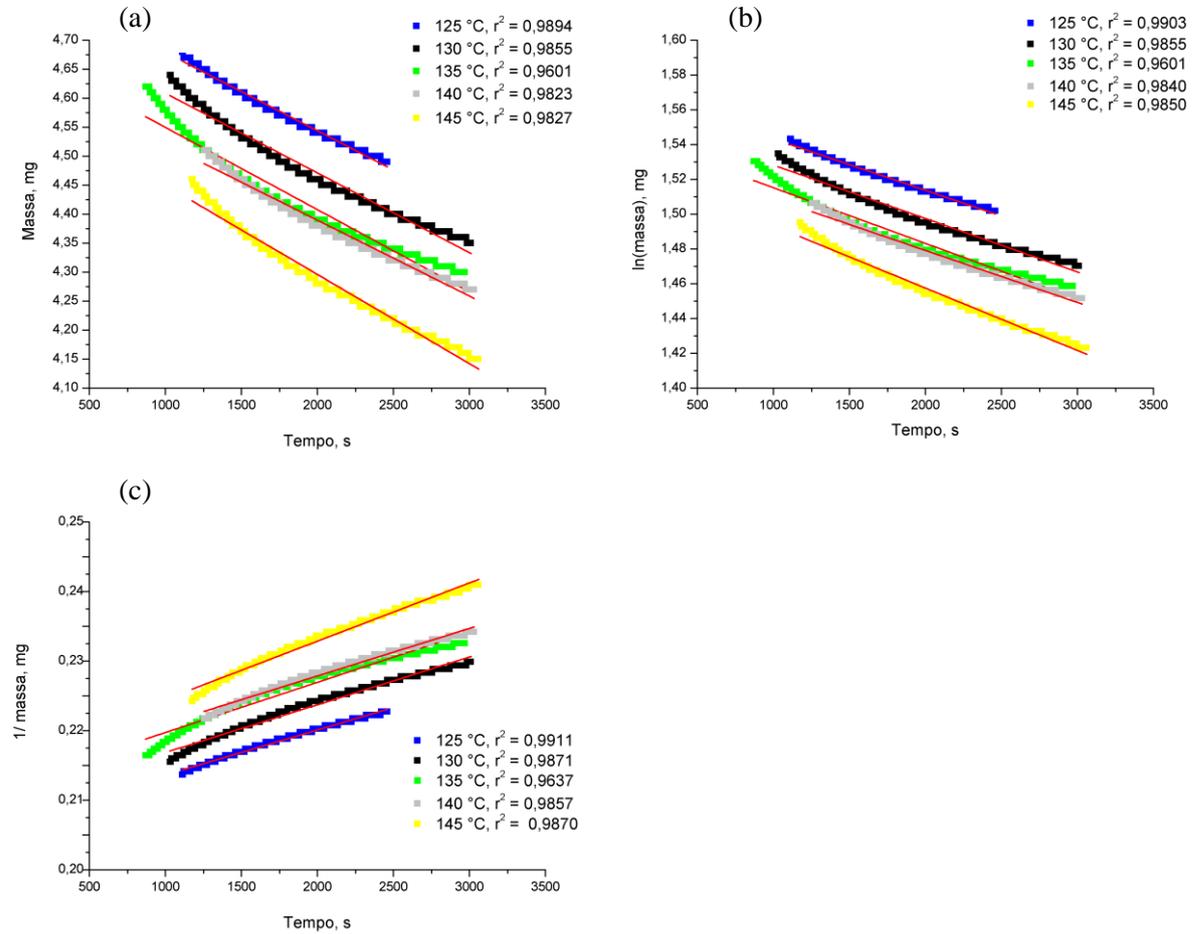


Figura 44. Curvas isotérmicas das misturas físicas de IBF-HPMC com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.

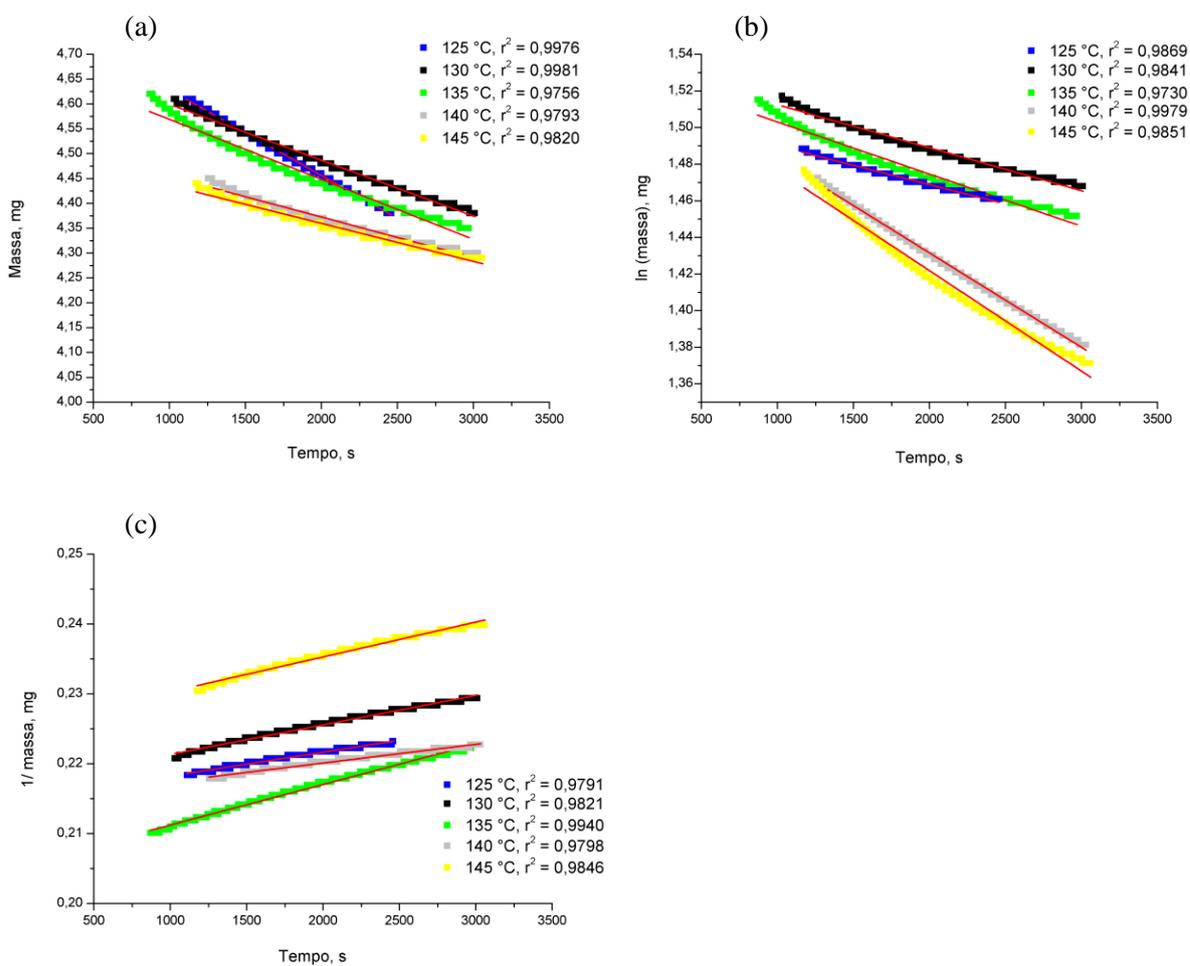


Figura 45. Curvas isotérmicas das dispersões sólidas liofilizadas de IBF-HPMC com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.

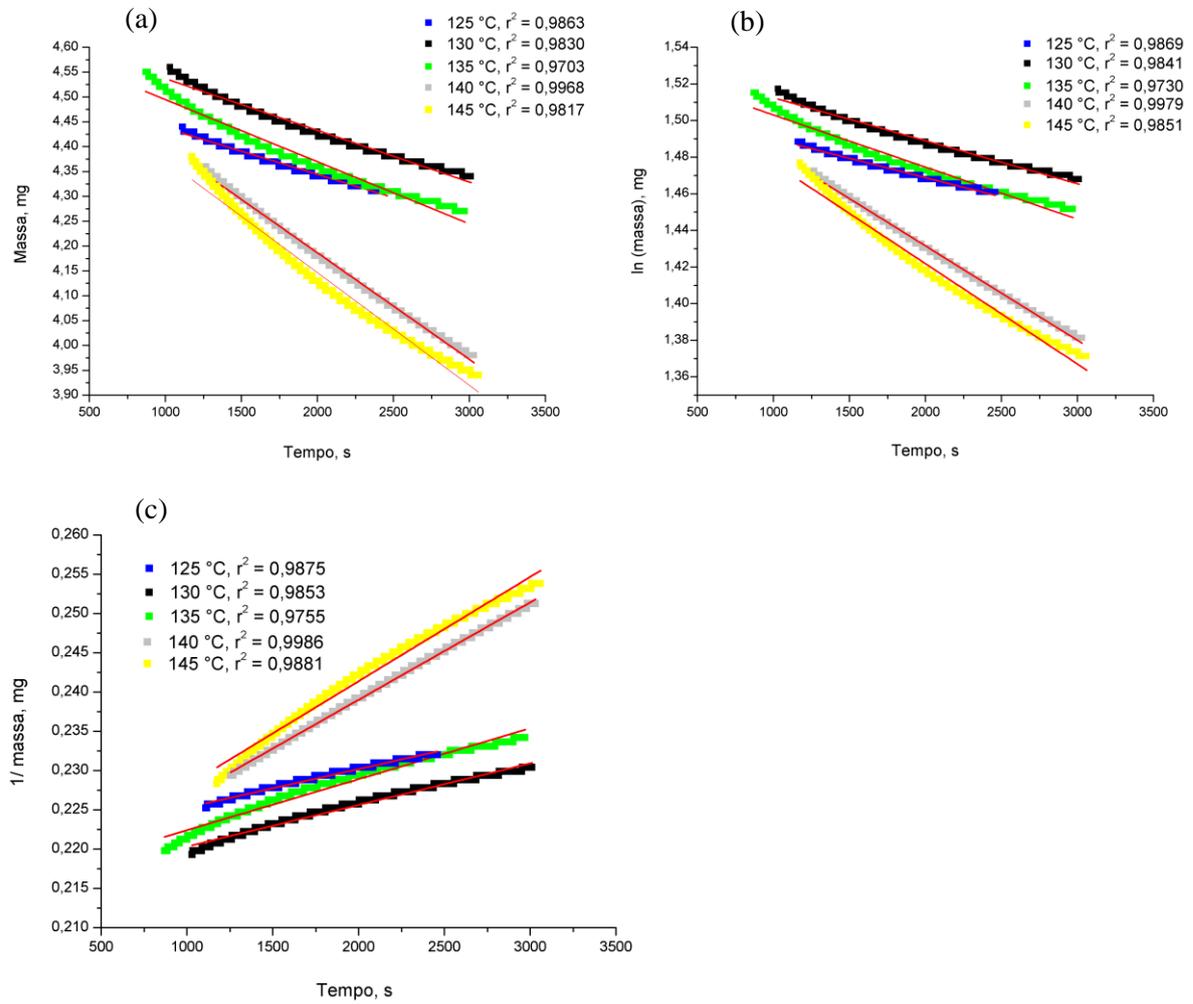


Figura 46. Curvas isotérmicas das misturas físicas de IBF-PEG com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.

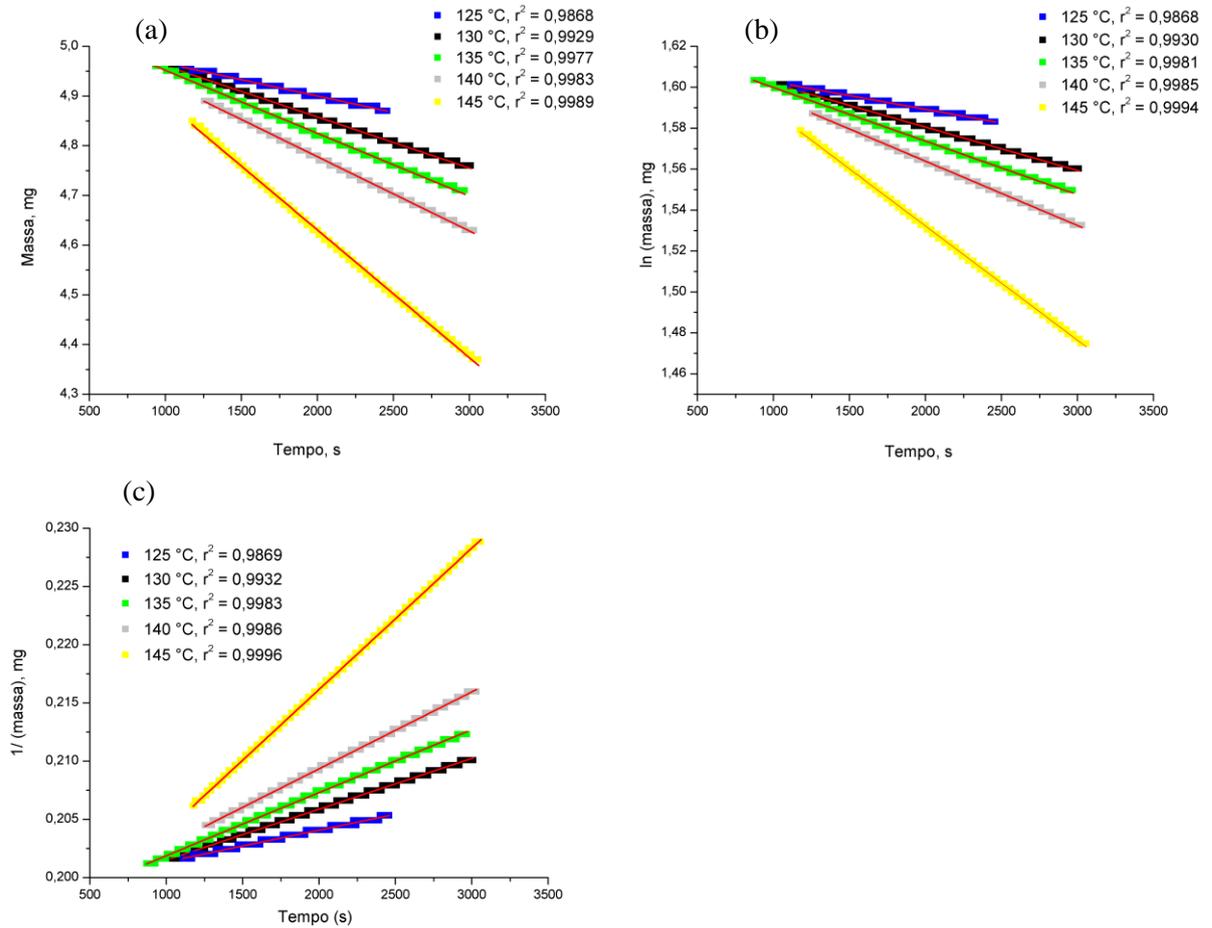


Figura 47. Curvas isotérmicas das dispersões sólidas liofilizadas de IBF-PEG com correlação de (a) ordem zero; (b) primeira ordem e (c) segunda ordem nas temperaturas 125, 130, 135, 140 e 145 °C.

