

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ- REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE IBUPROFENO E
DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS
DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

Bolsista: Wendell de Oliveira Cardoso, FAPEAM

MANAUS

2012

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE IBUPROFENO E
DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS
DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL

PIB-S/0061/2011

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE IBUPROFENO E
DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS
DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

Bolsista: Wendell de Oliveira Cardoso, FAPEAM
Orientador: Prof. Dr. Ádley Antonini Neves de Lima

MANAUS

2012

RESUMO

O ibuprofeno, quimicamente denominado ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico é um sólido cristalino, incolor, relativamente insolúvel em água e solúvel nos solventes orgânicos, e em soluções de hidróxidos alcalinos e carbonatos. Este fármaco é utilizado frequentemente para o alívio sintomático da dor de cabeça (cefaléias), mialgias, artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorreia primária, traumatismos com entorses, luxações e fraturas, febre e alívio da dor aguda ou crônica associada à reação inflamatória. A seleção dos excipientes ideais e da forma farmacêutica mais adequada para veicular o ibuprofeno são fundamentais para o sucesso industrial deste fármaco. É desejável que as formas farmacêuticas liberem o fármaco na quantidade, no local e no tempo adequado. Os sistemas de liberação de fármacos podem prolongar o tempo de ação, reduzir sua frequência de administração e promover uma absorção apenas no local de administração. Desta forma, as estratégias utilizadas no desenvolvimento desses sistemas são de grande importância para a veiculação de fármacos.

Palavras Chave: ibuprofeno, caracterização, comprimidos

ABSTRACT

Ibuprofen chemically known as 2-(4-isobutylphenyl)-propionic acids a crystalline solid colorless, relatively insoluble in water and soluble in organic solvents and in solutions of alkali hydroxides and carbonates. This drug is often used for the symptomatic relief of headaches myalgia rheumatoid arthritis osteoarthritis primary dysmenorrhea injuries to sprains dislocations and fractures fever and pain relief associated with acute or chronic inflammatory reaction. The ideal selection of excipients and pharmaceutical form best suited to serve as ibuprofen are fundamental to the success of the drug industry. It is desirable that the dosage forms release the drug quantity in the appropriate place and time. The drug delivery systems can prolong the action, reducing the frequency of administration and promote uptake only in the local administration. This the strategies used in developing these systems are of great importance for the transmission of drugs.

Key words: ibuprofen, characterization, tablets

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular do ibuprofeno.....	12
Figura 2 - Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB).....	13
Figura 3 - Funil padronizado para determinação do tempo de escoamento e ângulo de repouso.....	19
Figura 4 - Tap Density (Varian®).....	21
Figura 5 - Especificações do cilindro utilizado no teste de Friabilidade.....	27
Figura 6 - Foto do teste de solubilidade com o IBF 38 em diferentes solventes.....	28
Figura 7 - Perfil de dissolução do IBF 38.....	29
Figura 8 - foto do cone obtido com o IBF 38.....	30
Figura 9 - Foto do volume bruto e volume compactado antes e após as quedas no Tap Density (Varian®).....	31
Figura 10 - bandas principais do IBF 38 no espectro de Infravermelho.....	32
Figura 11 - Curvas TG, DTG e DTA do IBF 38.....	33
Figura 12 – Histograma com distribuição granulométrica do IBF 38.....	34
Figura 13 – Espectro RAMAN do IBF 38.....	35
Figura 14 - Foto dos comprimidos de IBF 38 obtidos.....	36

LISTA DE TABELA

TABELA 1 - Formulação utilizada para a produção do lote de bancada.....	25
TABELA 2 - Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.....	26
TABELA 3 - Solubilidade do IBF 38 em diferentes solventes.....	28
TABELA 4 - Medidas de fluxo do IBF 38.....	29
TABELA 5 – Área superficial BET e diâmetro de poros.....	34
TABELA 6 - Resultados da caracterização dos comprimidos de IBF 38.....	36

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1	Ibuprofeno	12
2.2	Caracterização físico-química de fármacos	12
2.2.1	Determinação do ponto de fusão	12
2.2.2	Solubilidade.....	13
2.2.3	Dissolução.....	13
2.2.4	Propriedades de fluxo (reologia dos pós)	14
2.2.5	Espectroscopia de Infravermelho	14
2.2.6	Análise Térmica (DTA E TG)	15
2.2.7	Área superficial específica e diâmetro de poros	15
2.2.8	Granulometria a laser	16
2.2.9	Espectroscopia RAMAN.....	16
2.3	Comprimidos de liberação prolongada	17
2.4	Caracterização dos comprimidos.....	17
3	METODOLOGIA	18
3.1	Material utilizado	18
3.2	Determinação do ponto de fusão	18
3.3	Ensaio de solubilidade.....	18
3.4	Velocidade de escoamento e ângulo de repouso	19
3.5	Determinação da Densidade bruta e Densidade de compactação	20
3.6	Fator de Hausner , Índice de Compressibilidade e Compactabilidade.	22
3.7	Dissolução.....	22
3.8	Espectroscopia de Infravermelho	23
3.9	Análise Térmica (DTA e TG)	23
3.10	Área superficial específica e diâmetro de poros	24
3.11	Granulometria a laser	24
3.12	Espectroscopia RAMAN.....	25
3.13	Obtenção dos comprimidos	25
3.14	Caracterização dos comprimidos.....	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28

4.1 Solubilidade	28
4.2 Dissolução	29
4.3 Propriedades de fluxo (reologia)	29
4.4 Ponto de fusão	31
4.5 Infravermelho	31
4.6 Análise Térmica (TG e DTA)	32
4.7 Área superficial específica e diâmetro de poros.	33
4.8 Granulometria a laser	34
4.9 Espectroscopia RAMAN	35
4.10 Obtenção dos comprimidos	35
4.11 Caracterização dos comprimidos	36
5 CONCLUSÃO	38
Cronograma de Atividades.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1. INTRODUÇÃO

A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos inovadores têm sido uma empreitada cada vez mais cara e complexa, o que torna mais escassa a introdução de novas moléculas no mercado (JOSHI,2007). Estima-se que de cada 30.000 compostos sintetizados, apenas 0,003% chegam a se tornar fármacos disponíveis no comércio. Dentre as causas que explicam estes inúmeros fracassos estão problemas derivados de sua biodisponibilidade e toxicidade, que podem estar relacionados ao escasso conhecimento acerca da natureza da molécula em estudo (WANG,2004).

A escolha de uma formulação ideal prende-se com o fato do medicamento ter de cumprir todos os pressupostos regulamentares inscritos nas farmacopéias, tanto para a substância ativa como para a forma farmacêutica em causa, sendo que também deve atingir os objetivos terapêuticos e por fim atingir elevados níveis produtivos. (ALMEIDA,2009).

Para facilitar a veiculação do fármaco por diferentes vias de administração, formas farmacêuticas deverão ser formuladas e produzidas, contendo o fármaco, e, também outras substâncias que permitam a obtenção do medicamento e proporcionem a administração e o alcance do efeito terapêutico (STORPIRTIS *et.al* 2009).

Os princípios de liberação dos fármacos se modificaram e evoluíram das tradicionais pílulas aos sofisticados sistemas de liberação modificada, capazes de modular a liberação, direcionando-a um sítio específico (ALMEIDA,2009). A liberação de fármaco em áreas específicas do organismo resultara em maior disponibilidade biológica e na redução dos efeitos colaterais, permitindo maior eficácia.

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação controlada (DAS, DAS, 2003). Ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica. (LOPES et al.,2005)

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Entre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros. (LOPES et al.,2005)

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Ibuprofeno

O ibuprofeno, quimicamente denominado ácido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico é um sólido cristalino, incolor, relativamente insolúvel em água e solúvel nos solventes orgânicos, e em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos e carbonatos (MARTINDALE,1989). A fórmula estrutural do ibuprofeno é a seguinte:

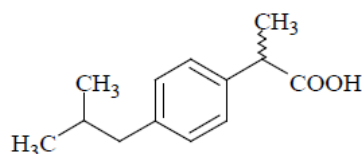


Figura 1 – Estrutura molecular do Ibuprofeno

Este fármaco é utilizado frequentemente para o alívio sintomático da dor de cabeça (cefaleias), mialgias, artrite reumatóide, osteoartrite, dismenorreia primária, traumatismos com entorses, luxações e fraturas, febre e alívio da dor aguda ou crônica associada à reação inflamatória (OSSWALD,2001). A seleção dos excipientes ideais e da forma farmacêutica mais adequada para veicular o ibuprofeno são fundamentais para o sucesso industrial deste fármaco (ALMEIDA,2009).

2.2 Caracterização físico-química de fármacos

2.2.1 Determinação do ponto de fusão

O Ponto de fusão é uma propriedade física da substância que auxilia na sua identificação, análise da pureza e estabilidade. A determinação do ponto de fusão é um dos métodos de identificação mais antigos utilizados para substâncias orgânicas, sendo que o ponto de fusão das substâncias é dependente de sua pureza, dado essencial para ser utilizado na determinação da qualidade das substâncias. O método clássico para a determinação do ponto de fusão é o método do tubo capilar aberto (NETZ, 2002).

2.2.2 Solubilidade

A solubilidade é uma propriedade físico-química intrínseca dos fármacos e representa uma das características fundamentais que é preciso considerar quando estas substâncias são formuladas nas respectivas formas farmacêuticas, particularmente nas formas farmacêuticas sólidas. Das várias propriedades que os fármacos devem possuir para a exequibilidade da sua ação terapêutica, destacam-se a solubilidade em água e a permeabilidade através das membranas biológicas. Amidon e col., 1995, demonstraram que estes parâmetros são fundamentais na velocidade e na extensão com que um fármaco é absorvido oralmente. Para uma melhor compreensão da relação entre estas duas propriedades, estes autores criaram um *Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB)* que categorizou os fármacos em quatro *Classes* (Tabela 1). Este sistema foi desenvolvido para permitir uma previsão da farmacocinética do fármaco “*in vivo*” através dos dois parâmetros citados (Amidon e col., 1995; Wu e Benet, 2005).

	Solubilidade	Permeabilidade
Classe I	elevada	elevada
Classe II	baixa	elevada
Classe III	elevada	baixa
Classe IV	baixa	baixa

Figura 2 – Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB)

Quando um fármaco é destinado a ser formulado numa preparação farmacêutica, em que a solubilidade em água seja uma condição fundamental, por exemplo, em formas farmacêuticas sólidas, a pouca expressão ou ausência desta propriedade que impede o alcance das concentrações desejadas, pode perigar a obtenção da respectiva formulação. Quando o formulador durante o período da pré-formulação se depara com uma situação deste gênero, desencadeia um trabalho de pesquisa de um método capaz de diminuir ou eliminar este problema. Existem vários métodos que podem ser utilizados para aumentar a solubilidade dos fármacos em água, dos quais se destacam a micronização, microemulsificação, formulação em formas amorfas sólidas (dispersões sólidas e extrusão por fusão).

2.2.3 Dissolução

Os estudos de dissolução são uma ferramenta indispensável nas várias etapas dos processos de desenvolvimento galênico, identificação de variáveis críticas na produção,

formulação, controle de qualidade, estabelecimento de correlações in vitro/in vivo e assuntos regulamentares. (VEIGA,2005)

Os ensaios de dissolução in vitro constituem importante meio de caracterização da qualidade biofarmacêutica de uma forma farmacêutica sólida oral, possibilitando o controle da qualidade farmacêutica e o estabelecimento de correlações com os dados obtidos in vivo. O conhecimento e controle das variáveis que podem influenciar a liberação da substância ativa bem como a padronização e conseqüente calibração e validação de equipamentos e procedimentos fortalecem a importância destes ensaios, tornando os mais confiáveis, robustos e exeqüíveis. (VEIGA,2005)

A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de se obter o máximo poder discriminatório e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios aos padrões de qualidade inicialmente pretendidos. (VEIGA,2005)

O desenvolvimento de novas formulações com perfis de liberação modificada justifica a necessidade de definir especificações e critérios de aceitação alternativos, com o objetivo de se manter a credibilidade e validade dos resultados. (VEIGA,2005)

2.2.4 Propriedades de fluxo (reologia dos pós)

A reologia dos pós é diretamente relacionada com a realização dos seguintes testes: velocidade de escoamento, ângulo de repouso, Fator de Hausner, Índice de Compressibilidade (IC) e Compactabilidade (C).

A avaliação do comportamento compressional de pós e granulados se mostra interessante a fim de determinar o mecanismo de densificação que envolve o processo de redução de volume. Estudos de comportamento de compressão são importantes ferramentas na seleção das propriedades críticas dos adjuvantes empregados no processo de fabricação e na avaliação de sua habilidade em serem transformados em comprimidos (FITCHER, 2005).

2.2.5 Espectroscopia de Infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho (IV) é uma técnica de inestimável importância na análise orgânica qualitativa, sendo amplamente utilizada nas áreas de química de produtos naturais, síntese e transformações orgânicas. A espectroscopia na

região do infravermelho tem sido também, amplamente utilizada em linhas de produção, no controle de processos industriais. (LOPES, 2004).

O objetivo da espectroscopia de absorção no IV é a determinação dos grupos funcionais de um dado material. Cada grupo funcional absorve em frequência característica de radiação no IV. Desta forma, um gráfico de intensidade radiação *versus* frequência, o espectro IV, permite caracterizar os grupos funcionais de um padrão ou de um material desconhecido. O espectro de IV em conjunto com outros dados espectrais são úteis para determinar as estruturas de moléculas (CIENFUEGOS, 2000).

2.2.6 Análise Térmica (DTA E TG)

A análise térmica abrange um grupo de técnicas, a partir das quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida em função do tempo ou da temperatura enquanto essa substância é submetida a uma programação controlada de temperatura e sob uma atmosfera especificada. Entre as técnicas mais largamente empregadas podem ser citadas: a termogravimetria (TG) e a análise térmica diferencial (DTA) (STORPIRTIS, 2004).

A TG é uma técnica termoanalítica na qual a variação da massa da amostra (perda ou ganho) é determinada em função da temperatura e/ou tempo. Dentro da seara da TG encontramos o DTG, que nada mais é do que a derivada matemática da curva TG, sendo assim aquela não se trata de uma nova técnica, ela, apenas, demonstra o resultado obtido em TG de forma mais precisa. (STORPIRTIS, 2004)

A Análise Térmica Diferencial (DTA) é a técnica na qual a diferença de temperatura entre uma substância e um material de referência, é submetida a uma temperatura controlada. O uso principal da DTA é detectar a temperatura inicial dos processos térmicos e qualitativamente caracterizá-los como endotérmico e exotérmico. (STORPIRTIS, 2004)

2.2.7 Área superficial específica e diâmetro de poros

Atualmente, uma das maneiras mais utilizada para determinar a área específica de sólidos porosos é a técnica de BET. Esta é baseada na teoria proposta por Brunauer, Emmet, Teller, na qual as forças atrativas durante a condensação das moléculas gasosas adsorvidas na superfície do sólido são responsáveis pela energia de ligação entre as múltiplas camadas. Conhecendo o volume da monocamada (V_m), ou seja, o volume ocupado pelas moléculas de gás que formam uma camada monomolecular completa sobre a superfície, é possível

determinar a área superficial específica, multiplicando a área ocupada por uma molécula do gás (STORCK et al., 1998).

2.2.8 Granulometria a laser

A granulometria das matérias primas é fundamental na maior parte dos processos industriais. Existem diferentes técnicas para a determinação da distribuição granulométrica, com base em diversos princípios físicos, e que medem propriedades distintas relacionadas com o tamanho das partículas, sempre consideradas esféricas.

A utilização da técnica de espalhamento de luz vem se tornando popular na indústria em função da simplicidade operacional, reprodutibilidade e por permitir a medição de partículas com tamanhos desde nanométricos até milimétricos (RAWLE, 2002).

O Método de Espalhamento de Luz Laser, também chamado de Difração Fraunhofer, utiliza, como princípio, a interação de um feixe de luz com partículas em um meio fluido. Quando um feixe de luz monocromático e colimado de gás He-Ne atinge uma quantidade de partículas, parte desta luz é submetida a um espalhamento, parte é absorvida e parte é transmitida. No espalhamento, a luz pode ser difratada, refratada e refletida. Neste método, um conjunto de lentes, detetores foto-elétricos e um microprocessador irão captar a intensidade da energia espalhada e transformá-la em distribuição volumétrica das partículas, assumindo-se, a princípio, que as partículas têm formato esférico (GUARDANI, 1999).

2.2.9 Espectroscopia RAMAN

Trata-se de uma técnica que usa uma fonte monocromática de luz a qual, ao atingir um objeto, é espalhada por ele, gerando luz de mesma energia ou de energia diferente da incidente. Sua análise se baseia na luz, monocromática e de determinada frequência, dispersada ao incidir sobre o material a ser estudado, cuja maior parte da luz dispersada também apresenta a mesma frequência daquela incidente. Somente uma pequena porção da luz é dispersa inelasticamente frente às rápidas mudanças de frequência, devido à interação da luz com a matéria, e é uma característica intrínseca do material analisado e independe da frequência da luz incidente (FARIA, 1997).

O espectro Raman contém informações similares às de um espectro de absorção no infravermelho (IV), apesar da natureza dos fenômenos físicos serem diferente (espalhamento no caso da espectroscopia Raman e absorção no caso do IV) (FARIA, 1997).

2.3 Comprimidos de liberação prolongada

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) de liberação prolongada caracterizam-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado.

Os termos liberação prolongada, lenta ou sustentada são aplicados às formas farmacêuticas (FF) desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, por período de tempo prolongado (Costa, Lobo, 1999; Lordi, 2001; Charman, Charman, 2002). Essas FF requerem administrações menos frequentes se comparadas às convencionais, aumentando a adesão do paciente ao tratamento. Também reduzem as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos (Kumar, Domb, 2004; Vernon, Wegner, 2004).

Quanto às tecnologias disponíveis para sustentar a liberação de fármacos a partir de FFSO, destacam-se os sistemas matriciais, reservatório ou osmóticos (Qiu, Zhang, 2000; Charman, Charman, 2002; Verma, Krishna, Garg, 2002), que serão posteriormente discutidos. Independente do sistema e do tipo de FF, o uso de excipientes específicos se faz necessário.

Esses materiais geralmente são polímeros com características e propriedades especiais, tais como: capacidade de formação de estruturas (matrizes ou membranas) microporosas/semipermeáveis, capacidade de intumescimento (expansão) em contato com a água e capacidade de complexação com fármacos.

2.4 Caracterização dos comprimidos

Formas farmacêuticas sólidas, como: comprimidos, cápsulas, pós e granulados, requerem variados ensaios de qualidade físicos oficiais, bem como, na maioria dos casos, de ensaios complementares não oficiais. Entre os ensaios oficiais destacam-se ensaios de resistência mecânica, uniformidade e biodisponibilidade *in vitro* (GIL, 2007).

Os ensaios relacionados com a resistência mecânica, tais como, dureza e friabilidade, visam avaliar ou estimar a estabilidade física de comprimidos; já ensaios como tempo de desintegração e tempo de dissolução, são ensaios *in vitro* que servem como parâmetro de

biodisponibilidade para as formas sólidas, e, finalmente, ensaios associados à uniformidade tais como peso médio serve para assegurar aspectos posológicos (GIL, 2007)

3 METODOLOGIA

3.1 Material utilizado

Ibuprofeno 38 [IBF 38] produzido pela empresa BASF®. Todos os solventes e reagentes utilizados foram de pureza analítica.

3.2 Determinação do ponto de fusão

A determinação do ponto de fusão foi realizada com 1mg de fármaco que foi inserido em um tubo capilar de vidro. Para este teste foi utilizado o equipamento PMFII. No momento da fusão do material os valores foram devidamente registrados, com auxílio de um termômetro. O teste foi realizado em triplicata

3.2.1 Análise dos resultados

Os resultados foram obtidos após a verificação das temperaturas de fusão das amostras. Em seguida, foi apresentado na forma de tabela por utilização do programa Excel (Microsoft®; Seattle, Washington, EUA), onde foi calculada a média.

3.3 Ensaio de solubilidade

3.3.1 Realização do ensaio

Os estudos foram conduzidos utilizando excesso de fármaco (50mg) em 10 mL de diferentes meios líquidos. As amostras foram colocadas em tubos de hemólise de aproximadamente 15ml e colocadas sob agitação mecânica vigorosa a 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) por 24 horas, a seguir foram filtradas (0,45 μm) 5ml de amostra e diluídas com 5ml de água destilada em um balão volumétrico de 10ml e doseadas por metodologia espectrofotométrica previamente validada a 221 nm . Este experimento foi realizado em triplicata. Meios líquidos de diferentes naturezas foram utilizados como solventes no ensaio de solubilidade e encontram-se listados a seguir: água, metanol, etanol, acetona, acetato de etila, clorofórmio, NaOH 70%.

3.3.2 Construção da curva de calibração

Para a construção da curva de calibração foram preparadas soluções de ibuprofeno com as respectivas concentrações: 10 μ g/ml, 16 μ g/ml, 20 μ g/ml, 36 μ g/ml, 40 μ g/ml, 48 μ g/ml. As soluções foram preparadas utilizando o etanol como solvente. Em seguida foram doseadas por metodologia espectrofotométrica previamente validada a 221 nm.

3.3.3 Análise dos resultados

Os resultados foram obtidos utilizando-se, a absorvâncias das amostras, a curva de calibração e a equação da reta do gráfico obtido. Logo após, foi calculada a concentração de ibuprofeno nas soluções. Os valores foram apresentados na forma de tabela por utilização do programa Excel (Microsoft®; Seattle, Washington, EUA), onde foi calculada a média das amostras, construção do gráfico, equação da reta do gráfico e valor de R^2 .

3.4 Velocidade de escoamento e ângulo de repouso

Para a determinação do teste de velocidade de escoamento e ângulo de repouso foi utilizado um funil previamente padronizado (figura 2).

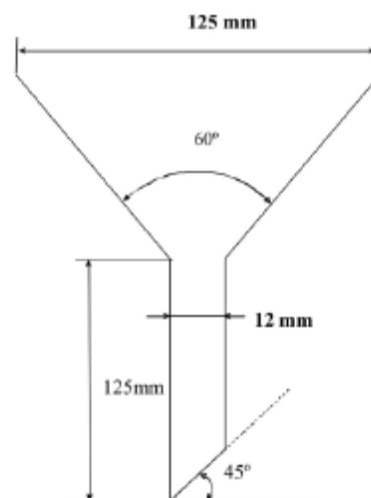


Figura 3 – Funil padronizado para determinação do tempo de escoamento e ângulo de repouso

3.4.1 Realização do teste

Para a realização do teste de velocidade de escoamento foi utilizado cerca de 30g de ibuprofeno e um cronometro digital. Estes 30g de fármacos foram adicionados ao funil e então foi medido o tempo total de escoamento pelo funil. O teste foi realizado em triplicata.

Para a determinação do ângulo de repouso (α) também foram utilizados 30g de fármacos que foram colocados no mesmo funil do teste anterior. Após a passagem do fármaco pelo funil foi utilizada uma régua para medir a altura e a circunferência formada.

3.4.2 Análise dos resultados

Para a determinação do ângulo de repouso os resultados foram obtidos utilizando-se o cálculo a seguir:

$$\hat{\text{ângulo de repouso}} = \frac{\text{altura}(cm) \times 100}{\text{raio}(cm)}$$

A interpretação dos resultados obtidos foi analisada segundo Prista *et al.* (1995):

- Ângulo de repouso superior a 40° → Fluxo Ruim;
- Ângulo de repouso inferior a 40° → Fluxo Livre.

Para a velocidade de escoamento foi utilizado um cronometro digital, onde foi marcado o tempo de escoamento, o tempo limite adotado para o escoamento total da amostra foi de 10 segundos.

3.5 Determinação da Densidade bruta e Densidade de compactação

Estes ensaios seguiram metodologia proposta por Guo (1985), com modificações. O equipamento utilizado foi o Tap Density (Varian®), figura 3.



Figura 4 - Tap Density (Varian®)

3.5.1 Realização do ensaio

Foram colocados 30g de fármaco em provetas de 100 ml. O material foi submetido a 1250 quedas. Antes e após as quedas o volume ocupado em cada proveta foi registrado. O ensaio foi realizado em triplicata.

3.5.2 Análise dos resultados

As densidades bruta (db) e de compactação (dc) foram calculadas pelas equações (HEGEDUS, et al. 2007):

$$db(g/cm^3) = \frac{massa(g)}{volume\ bruto(ml)}$$

$$dc(g/cm^3) = \frac{massa(g)}{volume\ compactado(ml)}$$

3.6 Fator de Hausner , Índice de Compressibilidade e Compactabilidade.

3.6.1 Realização dos ensaios

Para a determinação do Fator de Hausner e do índice de compressibilidade (IC) foram utilizados os valores obtidos nos testes de densidade bruta e de compactação, conforme metodologia referendada por Guo *et al.* (1985) e Cardoso (2002). Para a compactabilidade (C) foi utilizado o Tap Density (Varian®) onde foi verificada a diferença de volume entre 10 e 500 quedas.

3.6.2 Análise dos resultados

Para a obtenção dos resultados foram utilizadas as seguintes equações:

$$\text{Fator de Hausner} = \frac{\text{densidade compactada (dc)}}{\text{densidade bruta (db)}}$$

$$\text{Índice de Compressibilidade(IC)} = \frac{(dc) - (db)}{(db)}$$

$$\text{Índice de Compactabilidade(C)} = V_{10} - V_{500}$$

3.7 Dissolução

3.7.1 Realização do ensaio

Para o teste de dissolução foi utilizado o aparelho dissolutor (marca). Foram adicionadas as cubas do dissolutor 200mg de amostra e 900 ml de Tampão Fosfato Ph 7,4. A temperatura utilizada durante todo o teste foi de 37°C. A coleta das amostras nas cubas foi realizada nos seguintes intervalos de tempo: 5, 15, 30,45 e 60 minutos. O volume retirado em cada coleta foi de 5 ml que foram repostos imediatamente após a coleta. As amostras foram

doseadas por metodologia espectrofotométrica previamente validada a 221 nm . O teste de dissolução foi realizado em quadruplicata.

3.7.2 Construção da curva de calibração

Para a construção da curva de calibração foram preparadas soluções de ibuprofeno com as respectivas concentrações: 10µg/ml, 20µg/ml, 30µg/ml, 40µg/ml, 50µg/ml, 60µg/ml. As soluções foram preparadas utilizando o Tampão Fosfato Ph 7.4 como solvente Em seguidas foram doseadas por metodologia espectrofotométrica previamente validada a 221 nm.

3.7.3 Análise dos resultados

Os valores foram apresentados na forma de tabela por utilização do programa Excel (Microsoft®; Seattle, Washington, EUA), onde foi calculada a média das amostras, construção do gráfico, equação da reta do gráfico e valor de R^2 .

3.8 Espectroscopia de Infravermelho

3.8.1 Realização do Ensaio

Para a realização da espectroscopia de Infravermelho foi utilizado o equipamento PerkinElmer (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância atenuada (ATR) com cristal de selênio. A análise foi realizada na região de 4000 a 650 cm^{-1} , com 16 varreduras e resolução de 4 cm^{-1} .

3.8.2 Análise dos resultados

Os valores foram apresentados na forma de gráfico por utilização do programa Origin® (Microcal TM Software; Northapthom, EUA), onde foi construído o espectro IV do IBF 38 com os respectivos comprimentos de onda característico da molécula.

3.9 Análise Térmica (DTA e TG)

3.9.1 Realização do Ensaio

A DTA e TG do IBF 38 foram avaliadas por um único método na faixa de temperatura compreendida entre 30 e 500 °C e fluxo de aquecimento 10 °C/min. Pesaram- se,

analiticamente, cerca de 5 mg da matéria-prima em cadinho de alumínio (capacidade 70 mL), previamente tarado. Não houve pré-tratamento da amostra e a análise ocorreu sob pressão atmosférica e gás nitrogênio com fluxo 50 mL/min.

3.9.2 Análise dos Resultados

Os valores foram apresentados na forma de gráfico por utilização do programa Origin® (Microcal™ Software; Northampton, EUA.)

3.10 Área superficial específica e diâmetro de poros

3.10.1 Realização do Ensaio

Para a realização deste ensaio, foi utilizado um Analisador de Área Superficial e Tamanho de Poros –ASAP 2420 Micromeritics, munido de software próprio para determinar a área superficial (S_{BET}) e porosidade (tamanho de poro e volume total de poros) pelo método Barret-Joyner-Halenda (BJH).

Uma amostra de aproximadamente 200 mg do fármaco foi transferida para o Tubo de amostra (*Sample Tube*), e foram degasificadas por 72h a 120°C para remover qualquer material adsorvido no interior dos poros e na superfície do material.

A adsorção física progressiva de nitrogênio a 77K sobre o material, e subsequente dessorção deu origem as isotermas adsorção/dessorção, aplicando-se os modelos apropriados para o ajuste dos pontos experimentais. A aplicação do modelo de BET sobre a porção apropriada da curva forneceu o valor da área superficial (de BET e de Langmuir).

3.11 Granulometria a laser

3.11.1 Realização do Ensaio

As amostras foram dispersas em uma solução de tensoativo Triton 100 X a 0,02% e em seguida submetidas a ultrassom por 3 minutos. Para análise da distribuição granulométrica foi utilizado um analisador de distribuição de partícula Microtac, modelo

S3500, com tempo de medida de 10 segundos, fluxo de 70%, distribuição por volume e utilizando o método Fraunhofer.

3.12 Espectroscopia RAMAN

3.12.1 Realização do Ensaio

Foi utilizado o espectrômetro RAMAN WITEC Alpha 300 S, com laser de 514 nm, Argon íon laser; raio espectral de 300 a 3500 cm^{-1} ; resolução de 0,05 cm^{-1} (grating with 600 grooves/mm); área de 25X25 μm , 50X50 μm e 75X75 μm .

3.13 Obtenção dos comprimidos

Para a produção do lote de bancada utilizou-se a formulação descrita na tabela X, os excipientes foram escolhidos baseados em suas características tecnológicas visando assim que a forma farmacêutica produzida tenha um perfil de liberação prolongada.

Componentes da Formulação	Quantidade por comprimido
Ibuprofeno	200 mg
CMC	50 mg
Croscarmelose Sódica	30 mg
HPMC	60 mg
Estearato de Magnésio	10 mg
Peso Médio Final	350mg

Tabela 1: Formulação utilizada para a produção do lote de bancada

O equipamento utilizado para a produção dos comprimidos foi a compressora rotativa MN2 (NEUBERGER). Os comprimidos foram obtidos via técnica de compressão direta, anteriormente foi realizada uma mistura entre o IBF e os demais excipientes da formulação.

3.14 Caracterização dos comprimidos

Para a caracterização dos comprimidos foram realizados os testes de controle de qualidade para formulações sólidas propostas pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (FB V): peso médio, dureza, friabilidade. Todos os ensaios seguiram os padrões descritos na FB V.

O teste de Peso Médio permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Para realizar o teste, é necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote. Foram pesados, individualmente, em uma balança analítica 20 comprimidos do lote produzido. Em seguida, por média aritmética foi obtido o resultado.

Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 2, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Formas farmacêuticas em dose unitária	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme	250 mg ou mais	± 5,0%

Tabela 2: Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (FB V, 2010).

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho (durômetro) que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N). Para a realização do teste foi utilizado o equipamento (marca). Foram utilizados 10 comprimidos, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações. O resultado do teste é informativo.

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. Foi utilizado o Friabilômetro

(Press Test[®]) com as seguintes dimensões: um cilindro rotativo, com $287,0 \pm 4,0$ mm de diâmetro e $38,0 \pm 2,0$ mm de profundidade, constituído de polímero sintético transparente com faces internas polidas de baixa atividade estática, o qual gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 ± 1 rotações por minuto. Os comprimidos são recolhidos a cada volta do cilindro por uma projeção curva com raio interno de $80,5 \pm 5,0$ mm que se estende do centro à parede externa do cilindro, e levados a uma altura de $156,0 \pm 2,0$ mm, de onde caem repetidamente.

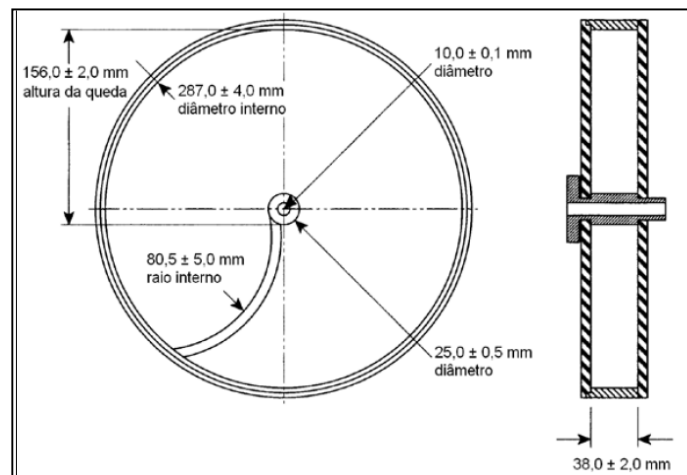


Figura 5: especificações do cilindro utilizado no teste de friabilidade. Fonte: FB V

Foram pesados com exatidão e introduzidos no aparelho, 20 comprimidos do lote, Ajustou-se a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, os comprimidos foram pesados novamente. Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

Todos os resultados obtidos na caracterização foram calculados utilizando-se o programa Excel (Microsoft[®]; Seattle, Washington, EUA).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Solubilidade

Os valores de concentração (mg/ml) obtidos no teste solubilidade estão contidos na tabela abaixo:

Concentração (mg/ml)	Solventes						
	Acetato de Etila	Clorofórmio	Etanol	Acetona	Metanol	NaOH 70%	Água
	87,09	84,79	90,23	101,17	94,76	89,29	40,29

Tabela 3: solubilidade do IBF 38 em diferentes solventes

O Quadro em vermelho destaca o valor da concentração obtido para o IBF 38 em água, que foi de 40,29 mg/ml.. Assim podemos constatar que a solubilidade do ibuprofeno em água é menor que nos outros solventes. Esta diferença de solubilidade pode ser observada na figura 4.



Figura 6: foto do teste de solubilidade com o ibuprofeno em diferentes solventes. Nota-se que o fármaco em água é praticamente insolúvel (quadro amarelo)

4.2 Dissolução

Pelo gráfico abaixo se pode constatar que o fármaco possui um baixo percentual de dissolução, pois após 60 minutos de teste, apenas 11,14% do fármaco encontrou-se dissolvido.

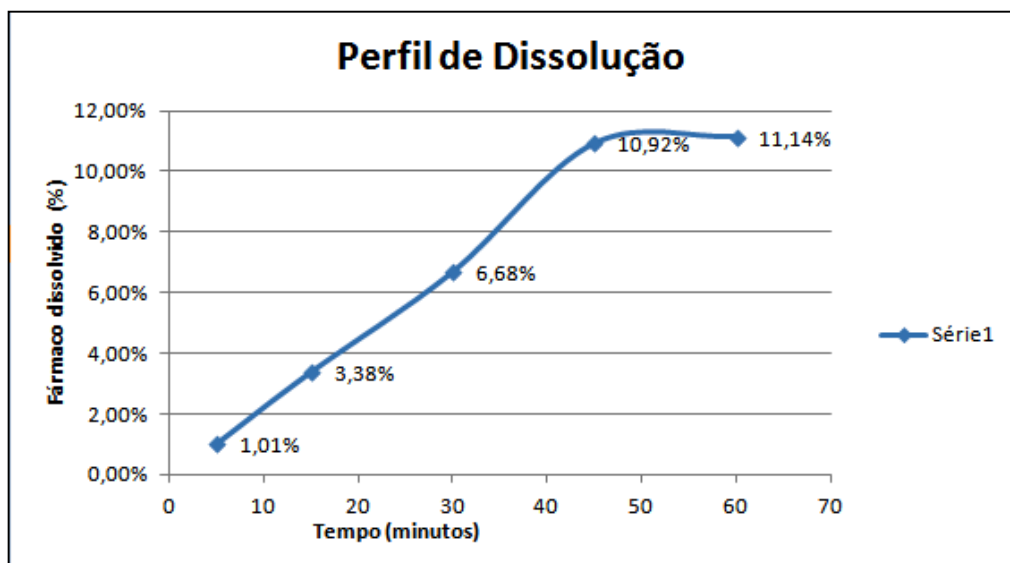


Figura 7: Perfil de dissolução do IBF 38

4.3 Propriedades de fluxo (reologia)

Os resultados obtidos nos ensaios para a determinação das propriedades de fluxo estão contidos na tabela abaixo:

Ensaio	Resultados	Classificação
Velocidade de Escoamento (s)	∞	Infinito
Ângulo de repouso (°)	67°	Fluxo Ruim
Densidade Bruta (g/ml)	0,369	-
Densidade de Compactação (g/ml)	0,523	-
Fator de Hausner	1,41	Difícil compressão
Índice de Compressibilidade (%)	29%	Más características de compressão
Compactabilidade (ml)	20	-

Tabela 4: Medidas de fluxo do IBF 38

O IBF 38 não flui livremente, possuindo tempo de escoamento infinito (Tabela 3). Este fato deve-se provavelmente a morfologia das partículas que tendem a formar agregados com o passar do tempo.

A formação do ângulo de repouso (figura 7) só foi possível após escoamento forçado do pó. O ângulo de repouso formado de 67° classifica o material como fluxo ruim.



Figura 8: foto do cone obtido com o ibuprofeno para medir o ângulo de repouso

Após a realização do teste de densidade bruta e de compactação (figura 8) foi possível calcular o fator de Hausner e o Índice de compressibilidade e compactabilidade. O valor obtido para o fator de Hausner foi de 1,41 classificando assim o material como fármaco de difícil compressão. O Índice de compressibilidade foi de 29%, sendo assim, conforme a classificação, o fármaco possui más características de compressão. A compactabilidade obtida foi de 20 ml.

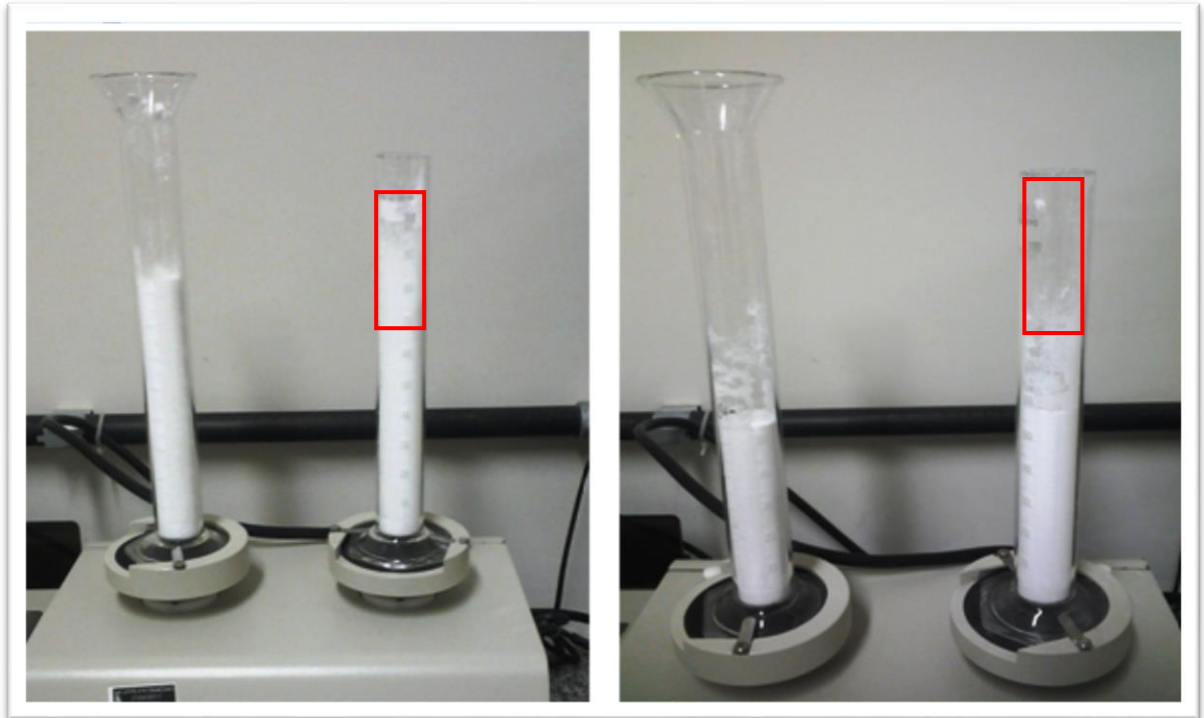


Figura 9: Foto do volume bruto e volume compactado antes e após as quedas no Tap Density. Observa-se a diferença de volume entre as provetas.

4.4 Ponto de fusão

Após a realização do teste de determinação do ponto de fusão foi possível observar que o material analisado possui ponto de fusão de 37°C. O resultado foi considerado satisfatório uma vez que a Farmacopéia Brasileira V edição (FB V) afirma que a faixa de fusão do ibuprofeno é entre 35° -38 °C.

4.5 Infravermelho

A espectroscopia no IV do IBF 38 (Figura 10) foi analisada relacionando seus picos característicos, principalmente em relação às bandas típicas seguintes grupamentos: 3200 cm^{-1} referente à ligação (O - H), 1721 cm^{-1} referente ao grupamento carbonila (C = O) (vibrações de alongamento do ácido carboxílico), 1268 cm^{-1} (dissubstituição aromática), 1232 cm^{-1} (vibrações de flexão do grupo hidroxila -OH) e 1273 cm^{-1} , 1185 cm^{-1} , 779 cm^{-1} (vibrações de flexão dos anel aromático).

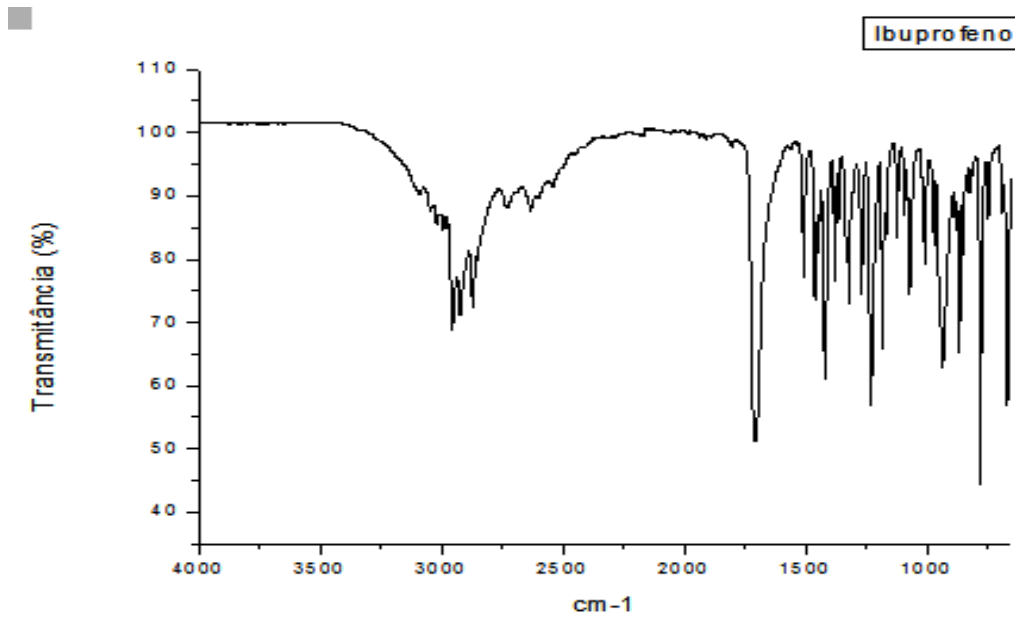


Figura 10: bandas principais do IBF 38 no espectro de Infravermelho

Nota-se que, de maneira geral, as bandas características dos espectros do IBF 38 apresentam-se de maneira semelhante a outros espectros de IV. Comparando-se os resultados obtidos com o espectro de IBF realizado por Keshavarao et al, 2011 foi observado que a variação nos comprimentos de onda obtidos é insignificante. Dessa forma os resultados referentes ao espectro IV do IBF 38 apresentam comprimentos de onda característicos.

4.6 Análise Térmica (TG e DTA)

Podemos observar na figura 11 as curvas térmicas do IBF 38 formadas a partir das técnicas DTA, TG e DTG (derivada TG). Em relação à curva TG, podemos observar que ocorreu perda de massa da amostra no intervalo de temperatura entre 180 e 210° C (degrau descendente). Após esta temperatura a amostra tornou-se, novamente, estável frente à variação de temperatura. O DTG, que é a derivada da curva TG aponta que em torno de 200° C foi a temperatura em que a taxa de variação de massa foi máxima.

Deve ser compreendido que uma curva DTG não contém mais informações do que uma curva TG integral, obtida sob as mesmas condições experimentais. Ela, simplesmente, apresenta os dados de forma diferente. (STORPIRTIS, 2009).

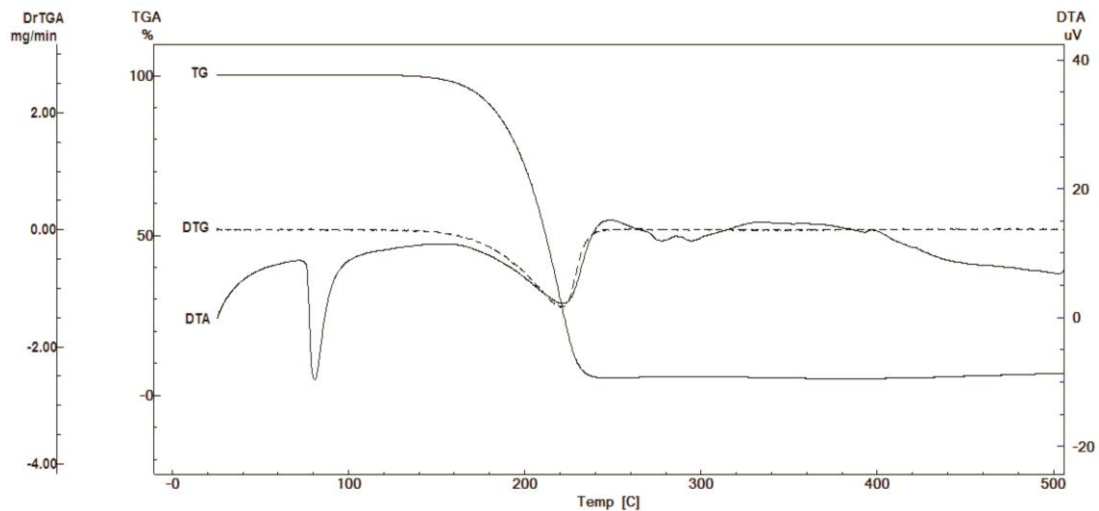


Figura 11: curvas TG, DTG e DTA do IBF 38

A Curva DTA demonstrou um evento endotérmico (pico descendente) em torno de 78° C, este se refere ao ponto de Fusão do IBF 38, assim podendo-se confirmar de forma mais exata o valor que foi obtido no teste de determinação de ponto de fusão. Outro evento endotérmico observado na curva DTA encontra-se em torno de 200 ° C, coincidindo com a curva DTG, este evento pode estar relacionado a uma possível desidratação da amostra. A associação entre os resultados de DTG e DTA permite uma interpretação mais apurada dos processos térmicos que ocorrem com um dado material.

4.7 Área superficial específica e diâmetro de poros.

O IBF 38 apresentara diâmetro médio (Tabela 5) do poro de 34.7867 Å, o é que indicativo de presença de poros do tipo Mesoporos, podemos constatar também que há a presença de microporos, porém os mesoporos são predominantes na amostra.

A área de superfície do IBF 38, obtida através da técnica de BET, apresentou área de 36.9037 m²/g (Tabela 5). Este parâmetro é bastante importante para o estudo de um insumo farmacêutico ativo, pois está intimamente relacionado ao tamanho da partícula, e está diretamente ligada a velocidade de dissolução e de absorção do fármaco. Quanto maior a área superficial de um fármaco e menor o tamanho de partícula maior será a solubilidade deste. Os

valores encontrados para a Área superficial específica do IBF 38 podem ser um dos fatores que causaram o aumento de solubilidade deste fármaco.

Amostra	Área superficial	Diâmetro médio de poro	
	BET	Unidade (Å)	Unidade (nm)
IBF 38	36.9037 m ² /g	34.7867	3.47

Tabela 5: Resultados da Área superficial e diâmetro de poros

4.8 Granulometria a laser

No gráfico X, podemos observar que a maior parte da distribuição granulométrica do IBF 38 encontra-se na faixa de 30µm a 170µm. O percentual de retenção do fármaco foi de 60%. E o tamanho de partícula com maior representação na amostra foi o de 168 µm (95%). Assim podemos definir que este é o tamanho médio de partícula do IBF 38

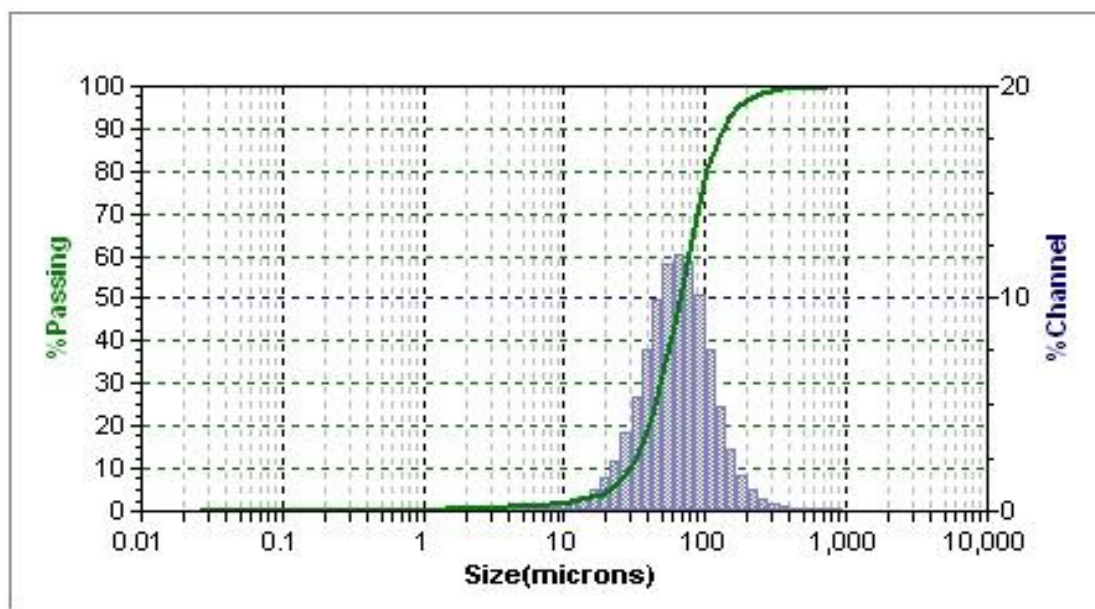


Figura 12: histograma com distribuição granulométrica do IBF 38

O resultado da análise granulométrica corrobora com outros ensaios realizados, este tamanho de partícula também pode ser apontado como um dos responsáveis pelo aumento de solubilidade do IBF 38.

4.9 Espectroscopia RAMAN

Foi observada a presença de quatro bandas características (círculos) nas seguintes regiões: 3.000 cm^{-1} , 1.700 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , 780 cm^{-1} . Estas regiões correspondem, respectivamente, aos seguintes grupamentos químicos: ligação (O-H), (C=O), flexão do grupamento (-OH) e anel aromático. Todas estas estruturas podem ser visualizadas na estrutura química do Ibuprofeno (Figura 1).

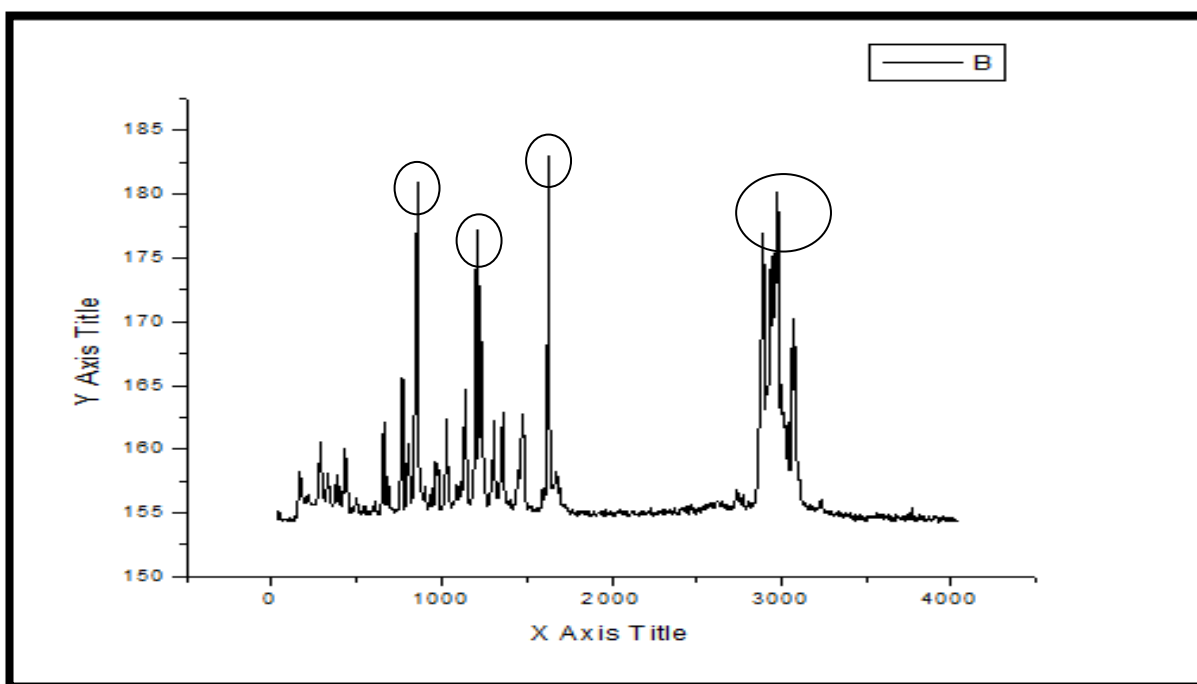


Figura 13: espectro RAMAN do IBF 38

De maneira geral, o espectro RAMAN do IBF 38 foi bastante semelhante ao espectro no IV (Figura 10). Podemos constatar que o IBF 38 apresenta a mesma estrutura molecular do Ibuprofeno convencional, ou seja, nenhuma modificação estrutural foi realizada no IBF 38.

A Espectroscopia RAMAN juntamente com outras técnicas analíticas tem como objetivo a elucidação estrutural dos fármacos.

4.10 Obtenção dos comprimidos

Foi produzido um lote de bancada composto por 200 comprimidos de liberação prolongada, de formato circular, onde a formulação, por comprimido, foi composta pelos

seguintes excipientes: CMC (50 mg), croscarmelose Sódica (30 mg), HPMC (60 mg), Estearato de magnésio (10 mg) e IBF 38 (200 mg). O peso final idealizado para cada comprimido foi de 350mg.



Figura 14: Foto dos comprimidos de IBF 38 obtidos.

4.11 Caracterização dos comprimidos

Os resultados obtidos nos ensaios para a caracterização dos comprimidos produzidos estão contidos na tabela abaixo:

Teste	Resultados	Padrão (FB V)	Classificação
Peso Médio (mg)	346 mg	$\pm 5,0\%$	Satisfatório
Dureza (N)	49,10 N	Informativo	-
Friabilidade (%)	0,32%.	$\leq 1,5 \%$	Satisfatório

Tabela 6: Resultados da caracterização dos comprimidos de IBF 38

Os comprimidos apresentaram Peso médio de 346 mg. Nenhum dos comprimidos ficou fora dos limites especificados, que é de $\pm 5,0\%$ (Tabela 2). Assim podemos considerar que o resultado é considerado satisfatório, conforme estabelecido na FB V.

O valor de Dureza dos comprimidos foi de 49,10 N. Este resultado é apenas informativo, serve como parâmetro para a produção de futuros lotes do IBF 38, uma vez que depois de estabelecido um valor de Dureza ideal para o comprimido, este não poderá ser alterado durante a produção dos demais lotes.

No teste de Friabilidade, foi possível constatar que houve perda de apenas 0,32% no peso dos comprimidos, bem como nenhum comprimido apresentou-se rachado, lascado ou quebrado. Sendo assim o resultado foi considerado satisfatório, visto que a FB V determina que a percentual de perda ao final do teste deva ser menor ou igual a 1,5%.

5 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos nas técnicas e condições experimentais pode-se concluir que o IBF 38 possui uma solubilidade maior que os outros tipos de ibuprofeno descritos nas literaturas. Porém, apesar desta solubilidade um pouco maior, ainda possui um perfil de dissolução baixo (11%), fato este que pode dificultar a sua absorção pelo organismo. O IBF também possui péssimos parâmetros relacionados à propriedade de fluxo, dificultando assim a produção de comprimidos por meio da compressão direta. Foi observado que em relação ao ponto de fusão o material possui a faixa de fusão determinada pela FB V. Na espectroscopia no infravermelho e na espectroscopia RAMAN foi possível observar que as bandas características do IBF 38 apresentam-se de maneira semelhante a outros espectros de IV do fármaco, encontrados na literatura, demonstrando que este ensaio foi de fundamental importância para a identificação do IBF 38.

Os ensaios relativos à caracterização dos comprimidos demonstram que a produção do lote de bancada foi eficaz, pois os comprimidos ficaram dentro dos parâmetros estabelecidos pela FB V.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira 5^o edição**. vol 1 e 2, 2010. Disponível em: < www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/index.htm >.

ALMEIDA, H.E. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno**. Dissertação de Mestrado em Controle de Qualidade Especialidade Fármacos e Plantas Medicinais. Universidade de Lisboa, Setembro, 2009.

CHARMAN, S. A.; CHARMAN, W. N. **Oral modified release delivery systems**. In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., eds. *Modified release drug delivery technology*. Nova York: Marcel Dekker, 2002. cap.1, p.1-10.

CIENFUEGOS, F.; **Análise Instrumental**. Rio de Janeiro: Interciência, 2000.

DAS, N. G.; DAS, S.K. **Controlled-release of oral dosage forms. Formulation, Fill & Finish – a Technology Primer 2003 – a supplement to Pharm. Tec.**, v. 27, p. 10-16, 2003.

FARIA, D.L.A., SANTOS, L.G.C., GONÇALVES, N.S., **Uma Demonstração Sobre o espalhamento Inelástico de Luz: Repetindo o Experimento de Raman**, Química Nova 20, 319, 1997.

GUARDANI, R.; ONIMARU, R. S.; CRESPO, F. C. A. **Monitoramento de processo de cristalização utilizando difração de laser e modelos de redes neurais**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE SISTEMAS PARTICULADOS, 1999, CAMPOS DO JORDÃO. Anais... SÃO PAULO : EPUSP, 1999. p. 323-328

GUO, A. *et al.* **A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and hausner ratio**. *Powder Technology*, Lousanne, v. 43, p. 279-284, 1985.

JOSHI, H. N.; *Int. J. Pharm.* 2007, 343, 1.

LIMA, A.A.N. *et al.* **Controle estatístico de processo univariado: monitoramento da produção de comprimidos de dipirona**, *Revista Brasileira de Ciência Farmacêutica Básica e Aplicada*, vol. 23, n. 3, 2007

LOPES, C.M. **Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos**. Serviço de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2005

LOPES, W. A. **Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do Infravermelho**. *Quim. Nova*, Vol. 27, No. 4, 670-673, 2004.

NETZ, P. A., Ortega, G. G. **Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas**. Artmed. Porto Alegre: 2002

ORTS, M. J. ; CAMPOS, B. ; PICÓ, M.; GOZALBO, A. **Métodos de análisis granulométrico. Aplicación al control de la granulometría de materias primas (I)**. Técnica Cerâmica, nº 210, pp. 19-23, 1993.

OSSWALD, W. **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia**, 4ª edição, Porto Editora, Porto, 2001.

PEREIRA, A.; Bicalho, B.; Lilla, S.; De Nucci, G.; *Quim. Nova* 2005, 28, S107.

PRISTA, L. N. *et al.* **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

STORPIRTIS, S.*et.al.* **Biofarmacotécnica**. 1ª edição, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2009.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP) 23 / NATIONAL FORMULARY 18. 23. ed. Rockville: U. S. Pharmacopeial Convention, 1995.

WANG, J.; Urban, L.; *Drug Discovery World* 2004, *Fall*, 73.