

ENSI - Ensino em Ciência e Tecnologia

## **PREPARO E AVALIAÇÃO DE SUSPENSÃO DE IBUPROFENO COMO METODOLOGIA DA APRENDIZAGEM DE FARMACOTÉCNICA**

**Larissa Caetano Menditi<sup>1</sup>, Millena de Amorim Carvalho<sup>1</sup>, Ana Bruna Dias Vieira<sup>1</sup>,  
Gabriel Mendes da Cunha<sup>2</sup>, Nayhara Madeira Guimarães<sup>2</sup>,  
Janaina Cecília Oliveira Villanova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Departamento de Farmácia e Nutrição, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, Brasil (larissa.menditi@edu.ufes.br)*

<sup>2</sup>*Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, Brasil*

**Resumo:** O objetivo deste trabalho foi preparar e avaliar a estabilidade física de uma suspensão de ibuprofeno, como metodologia da aprendizagem baseada em problema. A formulação foi avaliada segundo os parâmetros aspecto, pH, volume de sedimento e tempo de redispersão, antes e após a reconstituição, durante os tempos 0, 3, 7 e 14 dias. Conforme os resultados obtidos, sugere-se que a formulação necessita de redesenvolvimento farmacotécnico. A metodologia proposta foi considerada uma prática docente que contribuiu para a construção do conhecimento do conteúdo de Farmacotécnica.

**Palavras-chave:** Suspensão oral. Estabilidade física. Metodologia ativa.

### **INTRODUÇÃO**

A avaliação formativa pode ser definida como um processo de acompanhamento da evolução da aquisição de conhecimento e de desenvolvimento de habilidades durante o processo de ensino e aprendizagem, permitindo aos professores identificar problemas de aprendizagem e ajustar as metodologias para garantir uma melhor assimilação dos conteúdos pelos alunos (Queiroz, 2019). Para uma avaliação adequada dos conteúdos de Farmacotécnica, o emprego de atividades práticas relacionadas à produção de medicamentos devem ser consideradas. Nesse contexto, a aprendizagem baseada em problemas (PBL) é uma ferramenta útil, pois fornece aos alunos as habilidades para construir uma aprendizagem conceitual, procedimental e de atitude sobre um determinado tópico por meio da resolução de problemas propostos. A abordagem expõe os estudantes a situações e condições semelhantes às que eles encontrarão no mercado de trabalho, promovendo sua motivação e preparando-os para os desafios profissionais que enfrentarão (Borochovcus; Tortella, 2014). A metodologia foi utilizada como instrumento de avaliação da disciplina Farmacotécnica II (Código DFN10435), ofertada para os alunos do curso de graduação em Farmácia

da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), campus de Alegre.

Suspensão é uma forma farmacêutica líquida, destinada à administração de fármacos insolúveis ou minimamente solúveis em veículos aquosos ou oleosos, requerendo avaliação de parâmetros físicos importantes para sua estabilidade (Pimple *et al.*, 2017; Yarnykh *et al.*, 2017). Segundo Allen, Ansel e Popovich (2013), a suspensão apresenta duas fases: externa, dispersante ou contínua (líquida) e interna, dispersa ou descontínua (sólida). A estabilidade física das suspensões se relaciona à uniformidade de dose, uma vez que a preparação deve permanecer floculada, com distribuição homogênea de aglomerados frouxos no veículo, entre o período de agitação e a retirada da quantidade desejada do frasco, o que vai assegurar a administração de doses homogêneas (Aulton; Taylor, 2016). Ainda, não deve ocorrer a formação de aglomerado rígido no fundo do frasco e o crescimento de cristais. Por fim, espera-se que as suspensões possuam características organolépticas (aspecto, cor, odor e sabor) que favoreçam a aceitação do paciente (Allen; Ansel; Popovich, 2013). Essa forma farmacêutica apresenta diversas vantagens como boa aceitação pelos pacientes, flexibilidade de dose, capacidade de administração de altas doses de insumos

farmacêuticos ativos (IFAs) e veiculação de IFAs não solúveis em dado veículo, com maior estabilidade quando comparados às soluções. As principais desvantagens são baixa estabilidade física, menor uniformidade de doses e instabilidade termodinâmica (Ferreira, 2008; Kulshreshtha *et al.*, 2010).

A principal instabilidade física das suspensões é a formação de aglomerado rígido e compactado no fundo dos frascos, de difícil ressuspensão e que compromete a uniformidade de doses (Pimple *et al.*, 2017; Yarnykh *et al.*, 2017; Allen; Ansel; Popovich, 2013). Portanto, a estabilidade física deve ser assegurada para impedir a formação deste aglomerado rígido compactado (*caking*), mantendo as partículas de tamanho pequeno e uniforme totalmente dispersas no veículo, fenômeno conhecido como floculação controlada. Neste caso, a sedimentação é lenta e a redispersão é fácil, o que assegura a uniformidade de dose (Thompson; Davidow, 2013).

O ibuprofeno (ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)-benzenoacético) é um agente anti-inflamatório não-esteroidal, derivado do ácido propanóico (Katzung *et al.*, 2023), solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos mas, praticamente insolúvel em água. Tal característica justifica sua utilização como fármaco modelo em suspensões (Aulton; Taylor, 2016; Allen; Ansel; Popovich, 2013). Após o preparo, a formulação teve atributos farmacotécnicos de interesse estudados. O presente trabalho foi proposto como método de ensino-aprendizagem baseado em problema, com o intuito de oportunizar aos alunos, o desenvolvimento de habilidades que os tornem capazes de identificar os parâmetros que interferem no preparo e na estabilidade física de suspensões e, permitir que estes avaliem a necessidade de redesenvolvimento farmacotécnico de uma formulação e proponham técnicas para corrigir as formulações de suspensão.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Preparo da suspensão

A suspensão foi preparada em pequena escala, no Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos (LDPF) do curso de Farmácia do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde (CCENS), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Inicialmente, todos os componentes da formulação foram pesados, separadamente, em balança analítica (MARTE, modelo AD200). Em seguida, o EDTA, o sorbato de potássio, o ácido cítrico e o citrato de sódio, foram dissolvidos em água destilada, sendo aquecidos ligeiramente em chapa aquecedora (NOVA ÉTICA, modelo 208 D). Para a incorporação da goma xantana e gelatina, realizou-se a levigação separadamente dos componentes, em glicerina. Posteriormente, o

ibuprofeno foi levigado com polissorbato 80 e a solução anterior. A solução e a dispersão foram transferidas para cálice de vidro, adicionou-se o flavorizante e, o volume final da formulação foi completado com glicerina. Foram manipulados 125 mL de suspensão que foi dividida em provetas de 25 mL para avaliação nos dias 0, 3, 7 e 14 dias (T0, T3, T7 e T14). A composição da formulação é dada na Tabela 1. As amostras foram analisadas segundo métodos farmacopéicos e não farmacopéicos, antes e após reconstituição.

**Tabela 1.** Descrição da composição da suspensão e da função farmacotécnica dos componentes

| Componentes         | Quantidade (% p/p) | Função farmacotécnica |
|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Ibuprofeno          | 3,0                | IFA                   |
| Gelatina            | 0,1                | Agente espessante     |
| Goma xantana        | 0,25               | Agente espessante     |
| EDTA dissódico      | 0,1                | Complexante           |
| Sorbato de potássio | 0,1                | Conservante           |
| Ácido cítrico       | 0,4                | Tamponante            |
| Citrato de sódio    | 0,4                | Tamponante            |
| Polissorbato 80     | 2,0                | Tensoativo            |
| Água destilada      | 5,0                | Solvente              |
| Flavorizante        | Q.S.               | Flavorizante          |
| Glicerina Q.S.P.    | 100 mL             | Veículo               |

### Análise visual do produto

A avaliação da aparência do produto foi realizada à olho nu, sendo observados os parâmetros cor, partículas em flutuação, formação de aglomerado rígido e presença de grumos.

### Determinação do pH

A determinação do pH da suspensão foi realizada pelo método potenciométrico, empregando pHmetro de bancada (GEHAKA, modelo PG2000), através da imersão do eletrodo diretamente nas amostras, em temperatura ambiente.

### Volume de sedimento e índice de sedimentação

O volume de sedimento foi avaliado por observação direta do volume ocupado pela formulação na proveta, sem agitação. O índice de sedimentação ( $F$ ) foi obtido mediante a Equação 1, no qual,  $V_f$  refere-se ao volume final e  $V_0$  é o volume total, antes da sedimentação.

$$F = V_f/V_0 \quad (1)$$

### Tempo de redispersão

A determinação do tempo de redispersão foi realizada com auxílio de um cronômetro, após agitação da proveta por movimentos verticais de  $180^\circ$ , até a completa redispersão. Registrou-se também o número de giros necessários para completa redispersão do sistema.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Delinear formas farmacêuticas que apresentem qualidade, eficácia e segurança é um dos desafios para os farmacêuticos farmacotécnicos, a fim de atender as necessidades terapêuticas de cada paciente. Em casos de instabilidades ou de parâmetros de qualidade não conforme, a formulação deve ser submetida ao redesenvolvimento farmacotécnico (Thompson; Davidow, 2013). As suspensões são exemplos de formulações que exigem cuidados especiais durante a etapa de formulação, sendo essencial que os estudantes de graduação em Farmácia adquiram as habilidades necessárias para essa prática, ao longo de sua formação.

Após o preparo, a formulação foi avaliada. As imagens das suspensões de acordo com os tempos estudados são dadas na Figura 1.

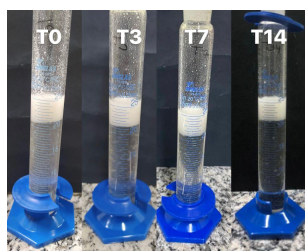


Figura 1. Imagem representativa das suspensões nos tempos T0, T3, T7 e T14.

Em suspensões fisicamente estáveis, a ausência de crescimento cristalino e formação de aglomerados rígidos e compactos (*caking*) no fundo do frasco, e permanência da homogeneidade, deve ser observada durante todo o período de análise. Ademais, deve apresentar boa fluidez e partículas menores, impedindo a rápida sedimentação (Ferreira, 2008; Aulton; Taylor, 2016). No presente trabalho, embora imediatamente após o preparo a suspensão tenha apresentado aparência homogênea, na primeira avaliação (T0; 24 após o preparo), foi verificada a presença de flutuação no sistema, com flutuação da

fase sólida sobre a líquida. Antes da redispersão, foi observado sobrenadante com aspecto branco característico da fase dispersa. A fase dispersante se mostrou transparente, com presença de partículas sólidas, porém, com ausência de aglomerados rígidos e grumos. O aspecto não sofreu alteração ao longo de 14 dias.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), o valor do pH para suspensões de ibuprofeno pode variar de 3,6 a 4,6. Os valores encontrados foram ligeiramente superiores ao recomendado, o que sugere que o pH da formulação deveria ter sido ajustado pela adição de acidificantes, antes da adição dos agentes tamponantes. Na Tabela 2 são apresentados os valores do pH, tempo de redispersão e números de rotações.

**Tabela 2.** Valores de pH, tempo de redispersão e número de rotações

|            | pH                      | Tempo de redispersão | Número de rotações |
|------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| <b>T0</b>  | 4,72<br>( $\pm 0,01$ )  | 24 s                 | 12                 |
| <b>T3</b>  | 4,8<br>( $\pm 0,006$ )  | 28 s                 | 14                 |
| <b>T7</b>  | 4,71<br>( $\pm 0,015$ ) | 26 s                 | 18                 |
| <b>T14</b> | 4,88<br>( $\pm 0,025$ ) | 32 s                 | 20                 |

O tempo de redispersão nos tempos (T0, T3, T7 e T14) foi superior a 20 s e foram necessários de 12 a 20 giros de  $180^\circ$  para a redispersão total da formulação. Devrim e colaboradores (2011) prepararam 5 suspensões de ibuprofeno contendo como veículo solução de sorbitol, no qual o número de giros variou entre 3 a 6 rotações. Ao comparar os resultados, o número de giros das suspensões preparadas demonstraram valores superiores para reconstituição do sistema, o que indica uma maior necessidade de agitação. Uma vez que ocorreu a separação das fases sólida da líquida, os valores do volume e índice de sedimento não foram calculados. Os sistemas floculados apresentam estrutura não rígida e porosa, facilitando a passagem do veículo através das partículas no processo de redispersão, garantindo a homogeneização no sistema e a suspensão se torna menos suscetível à formação de *caking* (Doye *et al.*, 2017).

Um dos fatores que pode estar relacionado com a flutuação da fase sólida é a diferença de densidade entre as fases dispersa e dispersante. Quando essa diferença é significativa, as fases de menor densidade tendem a flutuar. Além disso, partículas sólidas de tamanho muito pequeno favorecem a ocorrência de flutuação. Tais parâmetros podem ser demonstrados pela Equação de Stokes, que descreve a velocidade de sedimentação de partículas em meio líquido, segundo a Equação 2, onde:  $V(dx/dt)$ , é a velocidade de sedimentação;  $g$ , é a aceleração da gravidade;  $r$ , é o raio da partícula;  $\eta$ , é a viscosidade do meio;  $e$ ,  $(d^1 - d^2)$  é a diferença de densidade entre a partícula<sup>1</sup> e o meio<sup>2</sup>.

$$V(dx/dt) = \frac{2 \cdot g \cdot r^2 \cdot (d^1 - d^2)}{9\eta} \quad (2)$$

Como pode ser depreendido da Equação 2, a diferença de densidade  $(d^1 - d^2)$ , afeta diretamente a velocidade de sedimentação. Quando a diferença de densidade é pequena, a velocidade de sedimentação diminui, o que resulta em uma menor propensão das partículas à flutuação. Em contrapartida, se a diferença for grande, a velocidade de sedimentação aumenta, ou seja, as partículas tendem a se separar do meio líquido e flutuarem (Kulshreshtha *et al.*, 2010; Allen; Popovich; Ansel, 2013). Ainda de acordo com a Equação 2, o tamanho das partículas, representado interfere na velocidade de sedimentação de forma direta. A relação entre o tamanho das partículas e a velocidade de sedimentação é exponencial, uma vez que o raio é elevado ao quadrado. Partículas pequenas contribuem para a melhoria da estabilidade física das suspensões, diminuindo a velocidade de sedimentação, apesar disso, dificultam a ressuspensão. A flutuação pode ocorrer se as partículas apresentarem grau de divisão elevado. Partículas maiores tendem a sedimentar-se rapidamente. Finalmente, a velocidade de sedimentação é inversamente proporcional à viscosidade do meio: quanto maior a viscosidade, menor a velocidade de sedimentação (Aulton; Taylor, 2016; Kulshreshtha *et al.*, 2010; Tadros, 2011; Allen; Popovich; Ansel, 2013).

A partir do conhecimento destes parâmetros, pode-se depreender que possíveis correções para evitar a flutuação são a adequação da granulometria das partículas; o emprego de veículo com densidade compatível com a da fase sólida; e, a correção da viscosidade do meio. Uma alternativa é a substituição da glicerina pura por outros veículos como o xarope simples ou veículo estruturado preparado a partir de carboximetilcelulose sódica. Outros artifícios para corrigir o problema são a adição de tensoativos, que melhoram a molhabilidade dos sólidos insolúveis e favorecem a floculação controlada; a adição de colóides hidrofílicos, que exercem ação semelhante a dos tensoativos; e, a incorporação de eletrólitos, que

corrigem o potencial zeta das formulações, atuando sobre as interações eletrostáticas entre as partículas no sistema (Aulton; Taylor, 2016; Kulshreshtha *et al.*, 2010; Tadros, 2011; Allen; Popovich; Ansel, 2013).

### CONCLUSÃO

De acordo com a avaliação da estabilidade física da suspensão de ibuprofeno é possível concluir que a formulação deve ser submetida ao redesenvolvimento farmacotécnico para ajustes nos parâmetros de formulação. No que diz respeito à execução da atividade, a metodologia favoreceu o processo ensino-aprendizagem do conteúdo abordado, contribuindo para o desenvolvimento de raciocínio crítico e de habilidades relacionadas ao preparo de suspensões para os estudantes de Farmacotécnica.

### REFERÊNCIAS

- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Porto Alegre: Artmed. 2013.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016.
- BOROCHOVICIUS, E.; TORTELLA, J. C. B. Aprendizagem Baseada em Problemas: um método de ensino-aprendizagem e suas práticas educativas. **Ensaio: Avaliação e Políticas Públicas em Educação**, v.22, n. 83, p. 263-294, 2014.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. V2. 6ª ed. Brasília: ANVISA, 2019.
- DEVIRIM, B.; BOZKIR, A.; CANEFE, K. Formulation and evaluation of reconstitutable suspensions containing ibuprofen-loaded Eudragit® microspheres. **Acta Polonica Pharmaceutica**, v.68, p. 593-599, 2011.
- DOYE, P.; MENAS, T.; DAS, N. Formulation and bio-availability parameters of pharmaceutical suspension. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v.9, n.3, p.8-14, 2017.
- FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks. 2008.
- KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. **Farmacologia básica e clínica**. Porto Alegre: AMGH. 2023.
- KULSHRESHTHA, A.K.; SINGH, O.N.; WALL, G.M. **Pharmaceutical suspensions from formulation development to manufacturing**. New York: Springer. 2010.
- QUEIROZ, A. P. C. Avaliação formativa: ferramenta significativa no processo de ensino e aprendizagem. Anais do VI Congresso Nacional de Educação – VI CONEDU. Campina Grande: Realize, 2019.

PIMPLE, A; SHAHI, S; KHAN, S; SHAIKH, S; CHATE, R; DUBE, A. Oral suspension: a review. **Journal of Medical and Pharmaceutical**, v.4, n.20, p. 49-52, 2017.

TADROS, T. Interparticle interactions in concentrated suspensions and their bulk (rheological) properties. **Advances in Colloid and Interface Science**, v.168, p.263–277, 2011.

THOMPSON, J. E.; DAVIDOW, L. W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed. 2013.

YARNYKH, T. G; TYKHONOV, O. I; MELNYK, G. M.; YURYEVA, G. B. Pharmacopoeian aspects of suspensions preparation in pharmacy conditions. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v.11, n.4, p. 859-864, 2017.