



## Desenvolvimento de formulação de uso tópico baseada em uma inovação incremental contendo o princípio ativo Ibuprofeno


Development of a formulation for topical use based on incremental innovation with active principle Ibuprofen


 DOI: 10.55892/jrg.v6i13.844

 ARK: 57118/JRG.v6i13.844

Recebido: 28/09/2023 | Aceito: 05/12/2023 | Publicado: 06/12/2023

### Alexandra Aparecida do Amaral<sup>1</sup>


 <https://orcid.org/0009-0009-7138-4367>


 <http://lattes.cnpq.br/9336441547198549>

Associação de Ensino Pesquisa e Extensão – Faculdade Biopark, PR, Brasil

E-mail: alexandra\_16@hotmail.com.br

### Leticia Maria Ferreira<sup>2</sup>


 <https://orcid.org/0009-0006-4959-6601>

 <http://lattes.cnpq.br/9910157070002074>

Associação de Ensino Pesquisa e Extensão – Faculdade Biopark, PR, Brasil

E-mail: leticianekomf@gmail.com

### Schirlei Diana Kleinubing Silva<sup>3</sup>


 <https://orcid.org/0009-0005-1168-2590>


 <https://lattes.cnpq.br/9043938723419374>

Associação de Ensino Pesquisa e Extensão – Faculdade Biopark, PR, Brasil

E-mail: schirlei.silva@bpkedu.com.br

### Carin Fabíola Pensin<sup>4</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-5149-4085>

 <http://lattes.cnpq.br/2725299207088799>

Associação de Ensino Pesquisa e Extensão – Faculdade Biopark, PR, Brasil

E-mail: carinhahn@gmail.com



## Resumo

Este trabalho propõe o desenvolvimento de uma formulação tópica contendo Ibuprofeno, como alternativa aos anti-inflamatórios orais. Atualmente, o uso sistêmico desses medicamentos pode causar efeitos colaterais indesejáveis, como tontura, náuseas e problemas gastrointestinais. Portanto, essa formulação tópica incremental busca reduzir esses efeitos colaterais, evitando a necessidade de ingestão oral, diminuindo interações medicamentosas e melhorando a adesão ao tratamento. A justificativa para o desenvolvimento dessa formulação é baseada nos problemas causados pelo uso indiscriminado dos anti-inflamatórios orais, que estão sendo amplamente utilizados sem prescrição médica. O Ibuprofeno é um exemplo

<sup>1</sup>Graduada em Química pela Universidade Federal da Fronteira Sul (2016); Mestra em Química Orgânica pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (2018); Graduada em Farmácia pelo Parque Científico e Tecnológico de Biociências, Biopark, Brasil (2023).

<sup>2</sup>Graduada em Farmácia pelo Parque Científico e Tecnológico de Biociências, Biopark, Brasil.

<sup>3</sup>Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (1999); graduada em Farmácia pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (2007); Mestre em Ciências Ambientais pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

<sup>4</sup>Graduada em Farmácia pela Universidade Paranaense (2005); Mestra em Farmacologia (Farmacotécnica) pela Universidade Federal de Santa Catarina (2011).

desses medicamentos, sendo utilizado para alívio de dores musculares e artrite, reduzindo a produção de prostaglandinas associadas à inflamação e dor. No entanto, seu uso oral pode levar a complicações gastrointestinais e toxicidade hepática. Na atualidade, não há registro de formulações tópicas de Ibuprofeno no Brasil. Portanto, o objetivo dessa pesquisa é propor o desenvolvimento de uma formulação tópica incremental com o fármaco Ibuprofeno. Foram realizados estudos farmacotécnicos e testes em bancada com 5 formulações diferentes, para avaliar a viabilidade e a melhor forma farmacêutica para essa formulação tópica. A metodologia da pesquisa foi experimental, com pesquisa de mercado, delineamento farmacotécnico, e análises de pH, viscosidade, densidade, características organolépticas e teste de centrifugação. Como resultado, foi obtido um produto semissólido tópico com formulação do gel de Ibuprofeno 5%, utilizando um gel não iônico com o espessante hidroxietilcelulose, sendo uma alternativa a ser considerada como substituto para o uso oral do ativo Ibuprofeno e com alto potencial para medicamento comercializável. O produto se manteve estável e dentro dos parâmetros avaliados e com resultados satisfatórios para as análises de pH, viscosidade, densidade, características organolépticas e teste de centrifugação.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatório. Gel. Inovação. Inflamação. Prostaglandina.

### **Abstract**

*This work proposes the development of a topical formulation containing Ibuprofen, as an alternative to oral anti-inflammatory drugs. Currently, systemic use of these medications can cause undesirable side effects, such as dizziness, nausea and gastrointestinal problems. Therefore, this incremental topical formulation seeks to reduce these side effects, avoiding the need for oral ingestion, reducing drug interactions and improving treatment adherence. The justification for the development of this formulation is based on the problems caused by the indiscriminate use of oral anti-inflammatories, which are being widely used without a medical prescription. Ibuprofen is an example of these medications, being used to relieve muscle pain and arthritis, reducing the production of prostaglandins associated with inflammation and pain. However, its oral use can lead to gastrointestinal complications and liver toxicity. Currently, there is no record of topical formulations of Ibuprofen in Brazil. Therefore, the objective of this research is to propose the development of an incremental topical formulation with the drug Ibuprofen. Pharmacotechnical studies and bench tests were carried out with 5 different formulations, to evaluate the viability and the best pharmaceutical form for this topical formulation. The research methodology was experimental, with market research, pharmacotechnical design, and analyzes of pH, viscosity, density, organoleptic characteristics and centrifugation test. As a result, a topical semi-solid product was obtained with a 5% Ibuprofen gel formulation, using a non-ionic gel with the thickener hydroxyethylcellulose, being an alternative to be considered as a substitute for the oral use of the active Ibuprofen and with high potential for a marketable drug. The product remained stable and within the evaluated parameters and with satisfactory results for pH, viscosity, density, organoleptic characteristics and centrifugation test analyses.*

**Keywords:** Anti-inflammatory. Gel. Innovation. Inflammation. Prostaglandin.

## 1. Introdução

Dentre as vias de administração conhecidas, a administração por via oral de ativos medicamentosos é a mais comum, sendo os comprimidos o tipo mais comum de forma farmacêutica sólida de uso contemporâneo. Entretanto, apesar de oferecer muitas vantagens em relação a outras vias de administração, há algumas desvantagens como a baixa disponibilidade de fármacos, baixa absorção e instabilidade no trato gastrointestinal com efeito irritante na mucosa gastrointestinal (AULTON, TAYLOR, 2016).

Tais desvantagens são ainda mais presentes quando se fala no uso de anti-inflamatório por via oral, devido aos efeitos adversos que os mesmos geram. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) encontram-se entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, no qual seu uso pode ser realizado também sem prescrição médica, visto que são classificados como Medicamentos Isento de Prescrição (MIPs) e desse modo podem ser comercializados sem prescrição médica. São utilizados principalmente no tratamento da inflamação, dor e edema, como também nas osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios musculoesqueléticos (HOWARD, 2004).

Dentre a classe dos anti-inflamatório não esteroides (AINEs) temos os AINEs não seletivos das ciclooxigenase (COX), ou seja, inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2. Quando ingeridos e presente na mucosa gastrointestinal, resultam em alguns efeitos adversos com diversas gravidades, além de dor abdominal, diarreia e dispepsia, até úlceras, hemorragias gastrointestinais e perfuração (LÜLLMANN, 2017).

Também temos os AINEs seletivos para a COX-2, do qual houve uma grande expectativa no seu surgimento, visto que por serem inibidores da COX-2, seriam menos lesivos à mucosa gastrintestinal. Os AINEs seletivos para COX-2 foram fármacos muito utilizados até se concluir que os efeitos adversos também eram danosos. Devido a isso, nos últimos anos, tem sido questionada a segurança do uso dos AINEs na prática clínica, particularmente dos inibidores seletivos da COX-2, visto que se observou um aumento de eventos tromboembólicos (infartos cardíacos e AVEs), efeitos cardiovasculares adversos, que incluem aumento do risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e hipertensão arterial, sendo um risco maior é maior em pacientes com história prévia de doença cardiovascular. Tais efeitos provavelmente resultam da produção predominante de tromboxano A<sub>2</sub> pela COX-1 nas plaquetas concomitantemente com a inibição da formação de prostaciclina mediada pela COX-2 no endotélio. Assim, pode gerar um desequilíbrio dos prostanoídes hemostáticos e assim aumentar o risco de trombose e de eventos vasculares (LÜLLMANN, 2017).

Dessa forma a ingestão de AINEs, tanto inibidores seletivos ou não da COX-2, traz eventos adversos nocivos para os pacientes. Quando avaliado os benefícios da utilização por via de administração tópica, temos a ausência de efeito de primeira passagem do fármaco no organismo, o que evita efeitos adversos e consequentemente a ausência de dor, além da facilidade na aplicação. Além disso, apresentações tópicas apresentam diversas vantagens, como por exemplo, evitar o metabolismo de primeira passagem, suspensão da terapêutica se necessário, melhor a adesão ao tratamento, facilidade da aplicação, com menos riscos associados (LOURENÇO E NUNES, 2013).

Um exemplo de AINE é o Ibuprofeno, amplamente utilizado pela população. Ele é um fármaco inibidor não seletivo da COX, ou seja, inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2, e desse modo não há nenhuma redução dos eventos adversos

dessa classe medicamentosa. Esses medicamentos possuem uma ampla gama de usos (para doenças reumáticas e diversas formas de dor) e possuem propriedades antipiréticas e anti-inflamatórias.

De acordo com Rao e Knaus (2008), o Ibuprofeno como um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), é um inibidor não seletivo da ciclooxigenase (COX), uma enzima responsável por produzir prostaglandinas, substâncias envolvidas na dor e inflamação. O ibuprofeno inibe seletivamente a COX-2, uma forma da enzima que é ativada durante o processo inflamatório, enquanto tem pouco efeito sobre a COX-1, uma forma da enzima que é importante para a produção de prostaglandinas envolvidas na proteção da mucosa gástrica e na manutenção do fluxo sanguíneo renal. Isso torna o ibuprofeno um AINE com menos efeitos colaterais gastrointestinais e renais em comparação com outros AINEs que inibem a COX-1 de forma mais potente (RAO; KNAUS, 2008)

O mecanismo de ação do ibuprofeno não se limita à ação da COX. O ibuprofeno também pode inibir outras enzimas envolvidas na produção de substâncias inflamatórias, como a lipoxigenase e a fosfolipase A2. Além disso, o ibuprofeno pode ter efeitos diretos sobre as células do sistema imunológico, resistir a produção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células inflamatórias (RAO; KNAUS, 2008; DUGGAN et al. 2009).

A ação anti-inflamatória do Ibuprofeno é utilizada para tratar condições dolorosas, como dores de cabeça, dores musculares, artrite, cólicas menstruais e dor de dente. Ele atua inibindo a atividade da enzima ciclooxigenase (COX), o que reduz a produção de prostaglandinas, mediadores químicos produzidos em resposta à inflamação e que estão associados com dor, febre e inflamação (MENDES et al., 2012).

O Ibuprofeno oral pode gerar efeitos negativos, especialmente se usado em doses elevadas ou por períodos prolongados, como dor de cabeça, tontura, náusea, vômito, dor de estômago, diarreia e constipação. Pode também aumentar o risco de problemas de saúde mais graves, como úlceras estomacais, sangramento gastrointestinal, insuficiência renal e problemas cardiovasculares. Esses efeitos colaterais podem ser mais graves em idosos e em pessoas que já têm problemas de saúde preexistentes (LÜLLMANN, 2017).

Com base no exposto, com o intuito de reduzir os eventos sistêmicos causado pelo uso do AINEs Ibuprofeno, que é amplamente utilizado de maneira não restrita, o objetivo do estudo é propor o desenvolvimento de uma formulação por via tópica baseada em uma inovação incremental contendo anti-inflamatório não esteroidal (AINE) Ibuprofeno, de modo a maximizar o efeito local e minimizando a toxicidade sistêmica, diminuindo os efeitos colaterais, evitando a necessidade de deglutição, diminuindo interações medicamentosas e aumentando a adesão ao tratamento.

Para isso, foi realizado um levantamento das formulações tópicas contendo o fármaco Ibuprofeno já existentes no mercado, desenvolvido o delineamento farmacotécnico, por meio de testes em bancada com as possíveis formulações e realizados testes de controle de qualidade.

## 2. Metodologia

Este estudo consiste em uma pesquisa experimental. Para isso foram realizadas análises teóricas embasadas em livros, artigos, revistas especializadas e sites, visando buscar informações a respeito das propriedades físico-químicas do Ibuprofeno. Nesse contexto, a pesquisa é caracterizada como explicativa, pois elucidou essas propriedades que nortearam o experimento prático.

A Associação de Ensino Pesquisa e Extensão – Faculdade Biopark, disponibilizou de todas as matérias-primas, materiais e equipamentos, assim como local para o desenvolvimento e análises. Todas as etapas de desenvolvimento da formulação e testes de bancada, assim como algumas etapas analíticas.

### 2.1. Levantamento de formulações existentes no mercado de via tópica com ativo Ibuprofeno

Como estratégia, foi utilizada a realização de um levantamento de formulações tópicas com o ativo Ibuprofeno já existentes no mercado, de modo a ter dados para nortear a proposta do estudo. Para isso, utilizou-se de pesquisa qualitativa em plataformas *online* de pesquisa.

### 2.2. Desenvolvimento e Delineamento Farmacotécnico para testes das formulações

Foram preparadas 5 formulações contendo Ibuprofeno 5% em cada formulação, com variação no tipo de veículo, excipientes e suas respectivas concentrações. Para definir as concentrações iniciais, os percentuais foram baseados no livro *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (ROWE, et al, 2019) e no Guia Prático da Farmácia Magistral (FERREIRA, 2018). Após os testes, a formulação com melhor custo-benefício e aspecto foi definida e escolhida para prosseguir com as análises de pH, viscosidade, densidade, características organolépticas e teste de centrifugação.

### 2.3. Teste de centrifugação

O teste da centrífuga é uma técnica que fornece informações sobre a capacidade do produto de manter suas propriedades físicas e a homogeneidade da formulação, mesmo quando submetido a condições de estresse. Durante o teste, a amostra é submetida a forças de centrifugação, simulando um aumento na gravidade, o que promove o deslocamento das partículas presentes no produto. Esse processo permite identificar possíveis instabilidades, como precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto e coalescência (BRASIL, 2008).

De acordo com o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA, para realizar o teste, são utilizados 5 gramas da amostra em triplicata, que são centrifugadas a 300 rotações por minuto (rpm) por um período de 30 minutos, em temperatura ambiente. Após a centrifugação, realiza-se uma avaliação visual macroscópica para analisar a ocorrência de instabilidades físicas, como a separação de fases ou a formação de cremeação (BRASIL, 2008).

### 2.4. Ensaios organolépticos: aspecto e cor

Conforme descrito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os ensaios organolépticos são utilizados para avaliar imediatamente o estado da amostra em estudo. Esses ensaios permitem verificar alterações no aspecto e na cor do produto ao comparar os dados obtidos no tempo inicial.

No aspecto, observa-se se a amostra manteve as mesmas características macroscópicas ou se ocorreram alterações como separação de fases, precipitação ou turvação. Na cor, realiza-se uma comparação visual, sob luz “branca” natural, entre a cor da amostra atual e a cor registrada no tempo inicial (BRASIL, 2008).

## 2.5. Determinação do pH

Para determinar o pH da amostra, foi utilizado um medidor de pH equipado com um microeletrodo. O eletrodo é lavado com água ou soluções apropriadas antes de ser utilizado. O pH das formulações foi avaliado no dia 0 e no dia 30. A primeira medição pode fornecer um valor variável, sendo necessário realizar leituras adicionais. Os valores subsequentes não devem variar mais do que 0,05 unidades em três leituras consecutivas (BRASIL, 2019).

## 2.6 Densidade Aparente

Para determinar a densidade aparente, uma quantidade da amostra será pesada e introduzida em uma proveta para medir o volume. Os valores obtidos são então usados na fórmula da densidade aparente ( $d = m / v$ ) (BRASIL, 2008).

Onde:

$d$  = densidade aparente em  $g/cm^3$

$m$  = massa da amostra em g,

$v$  = volume final em  $cm^3$

## 2.7 Viscosidade

A viscosidade aparente do gel foi determinada com viscosímetro de *Brookfield*, aparelho utilizado na caracterização reológica precisa de fluidos. Para a determinação da viscosidade, o controle da temperatura é fundamental, pois com frequência, com o aumento da temperatura a viscosidade diminui. O viscosímetro de Brookfield se baseia na força necessária para realizar a rotação de eixos metálicos imersos no produto a ser analisado (BRASIL, 2019).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, para realizar a análise, é preciso colocar a amostra no coletor do aparelho, configurar com spindle e rotação escolhida. Após isso, ligar o equipamento, aguardar a estabilização e anotar o valor que aparecerá em centipoise (cP) (BRASIL, 2019).

## 3. Resultados e Discussão

Na lista A e B da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do qual estão listados os medicamentos deferidos e registrados como referência no Brasil, é verificado que as apresentações de forma farmacêutica registradas para o princípio ativo Ibuprofeno são comprimidos, cápsulas moles, suspensões ora, gotas e grânulos. Desse modo, não há o registro de medicamentos com princípio ativo Ibuprofeno em formas farmacêuticas de uso tópico. Em contrapartida, outros países já fazem uso de AINEs tópicos, como nos Estados Unidos onde a *Federal Drug Administration (FDA)* licenciou em 2007 medicamento contendo Ibuprofeno para uso tópico e, na Inglaterra, que desde 2008, recomendam sua utilização como tratamento de alto nível para osteoartrite (DERRY et al, 2015). A Tabela 1 apresenta alguns produtos encontrados no mercado farmacêutico contendo esta classe de medicamentos em formulações para uso tópico, comprovando-se que esta forma de apresentação não está disponível no mercado nacional, sendo encontrada apenas em outros países.

Na Tabela 1, também é possível verificar que as formulações tópicas disponíveis no mercado, consistem em formas farmacêuticas cujos veículos

utilizados são gel ou gel-creme. Tal informação foi utilizada para nortear o delineamento farmacotécnico experimental desde trabalho.

**Tabela 1:** Produtos com ativos anti-inflamatório em formulações de uso tópico

Produto	Ativo	Empresa	Forma Farmacêutica	País
Advil Gel 5% Ibuprofeno	Ibuprofeno	<i>Pfizer</i>	Gel	França
Diclofenaco sódico - Gel-creme 10 mg/g	Diclofenaco sódico	SEM	Gel-creme	Brasil
CLIPTOL	Ibuprofeno + Levomentol	<i>Pierre fabre medicine</i>	Gel	França
ANTARENE 5 %, gel	Ibuprofeno	<i>Pharmadeveloppe ment</i>	Gel	França
Iburon Gel Mentol, 50 mg/g	Ibuprofeno	<i>Bene Farmacêutica</i>	Gel	Portugal
VoltarenEmulgel	Diclofenaco	GSK	Gel	Portugal

Fonte: Os Autores (2023)

Do ponto de vista farmacotécnico, tais formas farmacêuticas são preparações semissólidas nas quais o fármaco está contido em um veículo, cujas propriedades devem ser determinadas individualmente, de acordo com as características físicas químicas do princípio ativo, de modo a garantir velocidade de liberação, propriedades de adesão ao local de aplicação e características sensoriais ideais (LOYD et al, 2013).

No caso da pomada, pode ser hidrofílica ou hidrofóbica, possui poder oclusivo e não fornece permeação. As pomadas são misturas simples de fármacos em uma base. Já os cremes são emulsões semissólidas menos viscosas do que as pomadas. Os cremes têm um maior apelo estético, visto que não tem característica oleosa quando comparado com as pomadas e também pela capacidade de ser absorvida pela pele após a aplicação. Os cremes são também preparações semissólidas que contêm um ou mais agentes medicinais dissolvidos ou dispersos em emulsões óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O).

Os géis são sistemas semissólidos que consistem em dispersões de pequenas ou grandes moléculas em um veículo líquido aquoso que adquire consistência semelhante às geleias pela adição de um agente gelificante. A forma farmacêutica gel pode ter sua permeabilidade cutânea melhorada com a adição de álcool isopropílico e propilenoglicol. Para a formulação de um gel é comum a associação de gelificantes, umectantes, conservantes e quelantes (LOYD et al, 2013).

As características físico-químicas do Ibuprofeno foram avaliadas para o delineamento da formulação. Assim, de acordo com a ANVISA (2019), o Ibuprofeno ou Ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético é um insumo farmacêutico com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, que tem como características físicas ser um pó cristalino, branco ou quase branco. Conforme consultado na ficha técnica da *Chemical*, o Ibuprofeno apresenta o número de CAS 15687-27-1, fórmula molecular  $C_{13}H_{18}O_2$ , peso molecular de 206.28 g/mol, densidade 1,0364, pKa:  $4,45 \pm 0,04$  e pH (Ibuprofeno líquido) na faixa de 3,6 a 4,6.

Quanto a sua solubilidade, o Ibuprofeno é praticamente insolúvel em água, o que se torna um agravante no desenvolvimento de uma formulação tópica em Gel ou Gel-creme, na qual utiliza-se o solvente água, o que pode ser um fator limitante ao desenvolvimento da formulação. O ativo é facilmente solúvel em álcool etílico, álcool metílico, em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos e o propilenoglicol (AULTON, TAYLOR, 2016).

Contudo, apesar de o Ibuprofeno apresentar morfologias distintas quando solubilizado em diferentes solventes, estudos demonstraram que essas morfologias distintas não influenciam significativamente em propriedades mecânicas (ANDRIOLI, et al, 2014).

Analisando as características físico-químicas do Ibuprofeno, há alguns indicativos de que ele seja compatível com formulações de uso tópico, visto que possui baixo peso molecular, coeficiente de partição adequado e meia-vida de eliminação curta. Também possui pKa entre 4,5 e 4,6, sendo um ácido fraco, compatível com o pH da pele de 4,8, favorecendo a permeação (AULTON, TAYLOR, 2016). A molécula possui faixa de fusão entre 75 °C a 78 °C, o que é uma informação importante para formulação, visto que a temperatura do processo produtivo não pode exceder a da temperatura de fusão (ANVISA, 2019).

Assim, com base na pesquisa de produtos existentes no mercado e na revisão da literatura sobre viabilidade dos veículos a serem utilizados para delineamento farmacotécnico, foram definidas duas formulações, uma em Gel e outra em Gel-creme, utilizando alguns excipientes elencados com base na pesquisa, que seriam mais adequados a formulação. As Tabelas 2 e 3 apresentam as formulações avaliadas.

**Tabela 2:** Formulação 01 – Ibuprofeno 5mg/g Gel-creme

Função	Excipientes	Porcentagem (%)
Ativo	Ibuprofeno	5
Espessante	Hidroxietilcelulose – Natrosol® HR	2
Estabilizante	EDTA dissódico	0,1
Umectante	Glicerina	10
Conservante	Metilparabeno	0,1
Conservante	Propilparabeno	0,05
Emulsificante	Polawax NF®	8
Umectante	Propilenoglicol	15
Emoliente	Petrolato líquido	10
Co-solvente	Álcool Isopropílico	5
Solvente	Água Deionizada	q.s.p 100

#### Modo de Preparo:

**Etapa 1:** Pesar separadamente os constituintes da fase aquosa. Em um béquer, aquecer o Metilparabeno e o Propilenoglicol até a completa solubilização do conservante. Em seguida, adicionar parte da água purificada, o EDTA dissódico, a Glicerina e manter sob aquecimento até total solubilização.

Retirar do aquecimento e adicionar lentamente sob agitação o Hidroxietilcelulose– Natrosol® HR e o restante da água da formulação. Manter a agitação até a formação do gel.

**Etapa 2:** Pesar separadamente os constituintes da fase oleosa. Em um béquer, aquecer o Polawax NF® e o Petrolato líquido, até a completa fusão. Adicionar o Propilenoglicol e aguardar a solubilização. Verificar a temperatura. Se a temperatura for inferior a 70°C adicionar o Ibuprofeno, previamente solubilizado em álcool isopropílico sob aquecimento de 40°C.

**Etapa 3:** Em seguida, verter Etapa 2 na Etapa 1 sob agitação no equipamento agitador mecânico (Agitador Mecânico Digital 25 L), até a formação do gel creme.



Fonte: Os Autores (2023)

Com discutido anteriormente, a insolubilidade em água do princípio ativo Ibuprofeno poderia ser um fator limitante da formulação, visto que grande parte da formulação de géis ou gel-creme consiste na adição da água. Durante os testes de bancada foi verificado durante o teste da formulação, sendo que ao tentar solubilizar o ativo Ibuprofeno em Propilenoglicol, o mesmo solubilizou. Entretanto, no momento em que foi vertida a solução (contendo o ativo solubilizado em Propilenoglicol) na formulação, verificou-se a precipitação do ativo. Dessa forma, foi optado em adicionar o álcool isopropílico 5% na formulação 01, para a solubilização do Ibuprofeno. Tal alteração apresentou-se muito significativa, visto que não foi verificada precipitação do ativo durante a formação da emulsão.

Na tabela 3 é apresentada a formulação 02 para Ibuprofeno 5mg/g Gel.

**Tabela 3:** Formulação 02 – Ibuprofeno 5mg/g Gel

Função	Excipientes	Porcentagem (%)
Ativo	Ibuprofeno	5
Espessante	Hidroxietilcelulose – Natrosol® HR	2
Estabilizante	EDTA dissódico	0,1
Umectante	Glicerina	4
Conservante	Benzoato de sódio	1
Co-solvente	Álcool Isopropílico	5
Umectante	Propilenoglicol	15
Solvente	Água Deionizada	q.s.p 100

#### Preparo:

**Etapa 1:** Diluir o EDTA dissódico e o Benzoato de sódio com parte da água sob aquecimento, não ultrapassando os 45°C.

**Etapa 2:** Diluir a Hidroxietilcelulose – Natrosol® HR com água, sob leve aquecimento, aproximadamente 25°C, até a formação de um gel. Adicionar o EDTA, Benzoato de Sódio e Glicerina dissolvidos. Reservar.

**Etapa 3:** Em outro recipiente, sob aquecimento máximo de 45°C, solubilizar o Ibuprofeno com o Álcool isopropílico e o Propilenoglicol.

**Etapa 4:** No equipamento agitador mecânico adicionar a mistura da etapa 2 a média rotação, e verter lentamente o recipiente com o Ibuprofeno solubilizado (etapa 3). Manter sob rotação até a formação de um gel homogêneo.

Fonte: Os Autores (2023)

Como verificado na Tabela 2, foi utilizado o álcool isopropílico para a solubilização do Ibuprofeno, no qual não foi verificado precipitação quando em contato com o gel.

Em comparações, a formulação 02 se mostrou mais adequado do que a formulação 01, visto que realizando uma análise descritiva, verificou-se a consistência do gel apresentou-se mais fluída e com uma melhor absorção.

Assim, para o desenvolvimento da formulação tópica do ativo Ibuprofeno, foi definida a formulação com a forma farmacêutica de Gel. Além disso, a escolha de um Gel com propriedades não iônicas (Hidroxietilcelulose – Natrosol® HR), devido às características do ativo que melhor se comportariam. Não foram escolhidos géis do tipo Carbomêro ou Carbopol 940, visto que os mesmos precisam neutralizados com Hidróxido de sódio, e tal ação iria contra a faixa de pH do ativo Ibuprofeno.

Outro dado interessante utilizado para definição de qual o tipo da forma farmacêutica tópica foi o estudo de Derry et al (2015) sobre o uso de AINE's tópicos para dor musculoesquelética aguda. Nele foi demonstrado que o gel contendo Ibuprofeno oferece bons efeitos para aliviar dores agudas, semelhante ao uso oral.

Constatou também que em 2013, na Inglaterra, entre as formulações tópicas de AINE's, o Ibuprofeno foi o mais prescrito, sendo que o ibuprofeno tópico foi eficaz no combate à dor em 55% das vezes (DERRY et al, 2015).

De modo a aperfeiçoar a formulação, foram utilizados outros excipientes com função de espessantes, os gelficantes, como apresentado na Tabela 04.

**Tabela 4:** Variabilidade de Formulação – Ibuprofeno 5mg/g Gel

Função	Excipiente	Formulação	Porcentagem (%)
Espessante /Gelficante	Hidroxietilcelulose - Natrosol	03	1,5
Espessante /Gelficante	Sepigel 305	04	2
Espessante /Gelficante	Aristoflex	05	1,5

**Preparo:** Ocorreu conforme descrito na Tabela 3.

Conforme Tabela 04, foram formuladas mais 3 formulações com variação no tipo do Espessante / Gelficante. As três formulações apresentaram um bom aspecto e textura. Entretanto, optou-se por seguir com a formulação 03 apresentada na Tabela 5, utilizando 1,5% de Hidroxietilcelulose–Natrosol, visto que a matéria prima desse excipiente apresenta um custo inferior, quando comparado com os excipientes Sepigel 305 e Aristoflex.

Assim, a partir do delineamento farmacotécnico proposto nesse estudo, realizado por meio de testes formulações em bancada, a formulação mais viável, com características satisfatórias e de fácil reprodutibilidade foi a de um gel não iônico com o espessante hidroxietilcelulose.

**Tabela 5:** Formulação 03 – Ibuprofeno 5mg/g Gel

Função	Excipientes	Porcentagem (%)
Ativo	Ibuprofeno	5
Espessante	Hidroxietilcelulose - Natrosol® HR	1,5
Estabilizante	EDTA dissódico	0,1
Umectante	Glicerina	4
Conservante	Benzoato de sódio	1
Co-solvente	Álcool Isopropílico	5
Umectante	Propilenoglicol	15
Solvente	Água Deionizada	q.s.p 100

**Preparo:**

**Etapa 1:** Diluir o EDTA dissódico e o Benzoato de sódio com parte da água sob aquecimento, não ultrapassando os 45°C.

**Etapa 2:** Diluir a Hidroxietilcelulose – Natrosol® HR com água, sob leve aquecimento, aproximadamente 25°C, até a formação de um gel. Adicionar o EDTA, Benzoato de Sódio e Glicerina dissolvidos. Reservar.

**Etapa 3:** Em outro recipiente, sob aquecimento máximo de 45°C, solubilizar o Ibuprofeno com o Álcool isopropílico e o Propilenoglicol.

**Etapa 4:** No equipamento agitador mecânico adicionar a mistura da etapa 2 a média rotação, e verter lentamente o recipiente com o Ibuprofeno solubilizado (etapa 3). Manter sob rotação até a formação de um gel homogêneo.

**Etapa 5:** Após temperatura do gel chegar em temperatura ambiente, envasar em bisnagas PEBD – Polietileno de baixa densidade)

Fonte: Os Autores (2023)

Para o estudo proposto, também foram empregados no produto final (formulação 03) testes de análises de pH, viscosidade, densidade, características organolépticas e teste de centrifugação.

Após a realização dos testes, foram obtidos resultados satisfatórios, conforme observado na Imagem 1, com características organolépticas de um gel branco, de consistência lisa, odor característico, com viscosidade e densidade esperados.

**Imagem 1:**Característica Organolépticas



Em relação aos outros testes realizados, os resultados estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6:** Resultados das análises

Formulação	pH	Densidade	Viscosidade	Teste de Centrifugação
03	3,87	0,87914	Comportamento psudoplastico, não-Newtoniano	Estavel

Fonte: Os Autores (2023)

Conforme verificado na tabela 6, em relação ao teste de centrifugação, não houve mudança macroscopicamente perceptível, o produto se manteve estável, sem separação de fases, nem qualquer mudança. Isto é um indicativo de que a formulação é estável e compatível. O resultado obtido para a análise de pH foi de 3,87, o que está dentro da faixa para manter a estabilidade dos princípios ativos, além de ser compatível com o pH da pele.

#### 4. Conclusão

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos amplamente utilizados para aliviar a dor e reduzir a inflamação. Um dos AINEs mais comuns é o ibuprofeno, que está disponível no Brasil somente as apresentações orais como comprimidos e solução oral, não havendo registros de formas farmacêuticas tópicas deste medicamento.

No entanto, o uso oral do Ibuprofeno pode apresentar efeitos colaterais indesejados. Uma alternativa vantajosa ao uso oral do Ibuprofeno é sua administração tópica. Quando aplicado diretamente na área afetada, o Ibuprofeno tópico tem uma absorção localizada, minimizando os riscos de efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, ele oferece alívio rápido da dor e inflamação localizada. Outra vantagem da administração tópica do Ibuprofeno é a conveniência de

aplicação direta na área afetada. Isso evita a necessidade de ingestão oral do medicamento, tornando-o mais seguro para pessoas com problemas gastrointestinais ou que estejam tomando outros medicamentos orais.

Assim, embora o ibuprofeno seja eficaz no tratamento da dor e inflamação, seu uso oral pode apresentar desvantagens significativas devido aos seus potenciais efeitos colaterais sistêmicos. Portanto, a administração tópica do ibuprofeno surge como uma alternativa vantajosa, proporcionando alívio localizado sem os riscos associados ao uso oral indiscriminado de AINEs.

Com o desenvolvimento deste trabalho, concluiu-se que a formulação do gel de Ibuprofeno a 5%, utilizando um veículo não iônico, com o espessante hidroxietilcelulose - Natrosol® HR, é uma alternativa a ser considerada como substituto para o uso oral do ativo Ibuprofeno. O produto se manteve estável e dentro dos parâmetros avaliados e com resultados satisfatórios para as análises de pH, viscosidade, densidade, características organolépticas e teste de centrifugação.

Os objetivos deste trabalho foram alcançados, mas para que o produto possa ser comercializado são necessários estudos microbiológicos e de estabilidade. Outro quesito importante para ser abordado futuramente, é sobre estudos de permeabilidade, que podem ser realizados com membranas específicas ou com células animais, como orelhas de porco. Esses testes complementares são necessários, tanto para validar os estudos já realizados, como para comprovar a eficácia dessa formulação.

## Referências

ANDRIOLI, Andrea; PRADO, Livia Deris; COSTA, Maíra Assis; ROCHA, Helvécio Vinícius Antunes. 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, 2014.

AULTON, Michael E. TAYLOR, Kevin M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. [s.l.]: Elsevier, 4.ed., 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2.ed, Brasília, 2008.

BRASIL. Monografias Insumos Farmacêuticos e Especialidades. **Farmacopéia Brasileira**, 6.ed, v.2, 2019.

DERRY, S. MOORE, R. A.; GASKELL, H.; MCLNTYRE, M.; WIFFEN, P.J.; AINEs tópicos para dor musculoesquelética aguda em adultos. **Cochrane Database Syst Rev**. Jun, 11, 2015. doi: 10.1002/14651858.CD007402.

DUGGAN, K.C.; PRUSAKIEWICZ, J.J.; ROUZER, C.A.; MARNETT, L.J. Differential sensitivity and mechanism of inhibition of COX-2 oxygenation of arachidonic acid and 2-arachidonoylglycerol by ibuprofen and mefenamic acid. **Biochemistry**, 48, 7353-7355, 2009.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. [s.l.]: Pharmabooks, 5.ed., v.2, 2018.

HOWARD, Patricia A. DELAFONTAINE, Patrice. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular Risk. **J Am Coll Cardiol**, 43, 519-25, fev, 2004.

LOYD, Allen V.; POPOVICH, Nicholas G.; HOWARD, Anselc.  
**Formasfarmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** Porto Alegre: Artmed, 2013.

LOURENÇO, Ana Rita Nunes. **Administração tópica de fármacos:** Das restrições aos desafios. Lisboa, 2013. 51f, Dissertação de Mestrado, Universidade Lusófona De Humanidades e Tecnologias.

LÜLLMANN, Heinz. **Farmacologia: Texto e Atlas.** Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora Ltda, 7.ed., 2017.

MENDES , Reila Tainá; STANCZYK, Cassiano Pereira; SORDI, Regina; OTUKI, Michel Fleith; SANTOS, Fábio André; FERNANDES , Daniel. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Revista Brasileira Reumatol.** v. 5, 767-782, 2012.

RAO, P. N. Praveen; KNAUS, Edward E. **Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs):** Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci*, [s. /], 2008.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E.; **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** London: American Pharmacists Association. 6.ed, 2009.