

## IBUPROFENO: DA MODELAGEM MOLECULAR À NANOTECNOLOGIA

Vitória A. M. Silva<sup>1</sup>  
Leonardo L. Borges<sup>2</sup>  
James O. Fajemiroye<sup>3</sup>  
Hamilton B. Napolitano<sup>4</sup>  
Antônio S. N. Aguiar<sup>5</sup>

### RESUMO

O Ibuprofeno (IBU) é um anti-inflamatório não esteroide amplamente utilizado, mas apresenta limitações farmacocinéticas relevantes, como baixa solubilidade aquosa, lipofilicidade moderada e instabilidade polimórfica, que comprometem sua biodisponibilidade e eficácia clínica. Este trabalho propõe uma análise multidisciplinar do IBU, abrangendo desde a caracterização estrutural por cristalografia e modelagem molecular até o desenvolvimento e a avaliação de formulações nanoemulsionadas (IBN) e emulsionadas (IBE). A estrutura cristalina foi investigada por difração de raios X, identificando-se a forma polimórfica I (grupo espacial  $P2_1/c$ ), considerada mais estável termodinamicamente (Dudognon et al., 2008). A superfície de Hirshfeld e os *fingerprints* moleculares evidenciaram interações intermoleculares significativas, contribuindo para a compreensão da estabilidade da molécula. Ensaios *in vivo* foram realizados para comparar as propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias das formulações. A IBN apresentou menor tamanho de partícula, índice de polidispersão reduzido e maior estabilidade coloidal, refletindo-se em eficácia terapêutica superior e potencial toxicidade reduzida. A análise computacional indicou que a estrutura eletrônica do IBU favorece sua formulação em sistemas nanométricos, em função de sua baixa polaridade e moderada lipofilicidade. Os resultados demonstram que a nanoemulsão constitui uma estratégia eficaz para superar as limitações da formulação convencional, aumentando a solubilidade, a biodisponibilidade e a estabilidade do fármaco. Este estudo reforça a importância da integração entre abordagens estruturais e nanotecnologia no desenvolvimento racional de sistemas avançados de liberação de fármacos.

**Palavras-chave:** *Ibuprofeno; nanoemulsão; cristalografia; atividade anti-inflamatória.*

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Evangélica de Goiás, Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-0093-664X>. E-mail: [vitória\\_mariano2000@hotmail.com](mailto:vitória_mariano2000@hotmail.com)

<sup>2</sup> Pós-Doutorado, Universidade Estadual de Goiás. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2183-3944>. E-mail: [leonardoquimica@gmail.com](mailto:leonardoquimica@gmail.com)

<sup>3</sup> Pós-Doutorado, Universidade Federal de Goiás. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7440-7581>. E-mail: [jamesfajemiroye@ufg.br](mailto:jamesfajemiroye@ufg.br)

<sup>4</sup> Pós-Doutorado, Universidade Evangélica de Goiás, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6047-9995> E-mail: [hbnapolitano@gmail.com](mailto:hbnapolitano@gmail.com)

<sup>5</sup> Doutorado, Universidade Evangélica de Goiás, Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9410-9194>. E-mail: [antonio.aguiar@docente.unievangelica.edu.br](mailto:antonio.aguiar@docente.unievangelica.edu.br)

## INTRODUÇÃO

O IBU [ácido 2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico, ou ácido 2-(4-isobutilfenil)propanoico] é um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), reconhecido e amplamente utilizado por suas atividades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Sua ação farmacológica está relacionada à inibição competitiva das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), responsáveis pela síntese de prostaglandinas, mediadores centrais nos processos inflamatórios e dolorosos (Vane; Botting, 1998; Rainsford, 2015).

Apesar da ampla aplicação clínica, a formulação convencional de IBU apresenta limitações significativas, como baixa solubilidade em água (0,021 mg/mL), lipofilicidade moderada ( $\log P \approx 3,5$ ) e instabilidade polimórfica (Ghosh et al., 2011). Esses fatores comprometem sua biodisponibilidade e aumentam o risco de efeitos adversos, especialmente gastrointestinais e renais.

Nesse contexto, a nanotecnologia surge como uma alternativa promissora para otimizar a administração de fármacos hidrofóbicos. Dentre as estratégias propostas, destacam-se as nanoemulsões, sistemas coloidais constituídos por gotículas de 20 a 200 nm, que têm demonstrado elevado potencial para aumentar a solubilidade, a permeabilidade e a estabilidade de princípios ativos, além de possibilitar liberação controlada e direcionada (Shah et al., 2010; Solans; Solé, 2012; García-Celma et al., 2019).

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise multidimensional do IBU, englobando desde sua estrutura cristalográfica até o desempenho farmacológico em formulações emulsionadas (IBE) e nanoemulsionadas (IBN), por meio de modelagem computacional, técnicas espectroscópicas e ensaios *in vivo*.

## METODOLOGIA

A estrutura cristalina do IBU foi analisada a partir de dados do Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC, 2025), utilizando o software *ConQuest*. A superfície de Hirshfeld (HS) e os gráficos *fingerprint* 2D foram empregados para avaliar as interações intermoleculares e o empacotamento cristalino. Dois polimorfos de IBU pertencentes ao mesmo grupo espacial foram considerados na análise (Dudognon et al., 2008; Martín et al., 2009).

A formulação e quantificação do IBU em suas formas nanoemulsionada (NE-IBU) e emulsionada (EM-IBU) foram realizadas por espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI), em modo negativo, detectando-se o íon  $[M-H]^-$  em  $m/z$  161,1 u/e. Ensaios de difração de raios X por pó (DRXP) foram conduzidos para determinar a forma polimórfica predominante da amostra.

Paralelamente, estudos comportamentais e bioquímicos em modelos *in vivo* foram realizados para comparar os efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios das três formulações (IBU, IBE e IBN), com foco na resposta a estímulos dolorosos, no recrutamento celular e na modulação de citocinas inflamatórias.

## RESULTADOS

A análise cristalográfica por DRXP confirmou que o IBU estudado se apresenta na forma polimórfica I, com grupo espacial  $P2_1/c$  (Chieng; Rades; Aaltonen, 2010). O difratograma exibiu picos intensos nos ângulos  $2\theta$  de  $6,01^\circ$ ,  $16,50^\circ$ ,  $20,01^\circ$  e  $22,22^\circ$ , com cristalinidade de 88,4%. A estrutura revelou a presença de dois centros quirais, um anel benzênico, um grupo isobutil e um grupo carboxílico, os quais formam uma rede de ligações de hidrogênio relevantes para a estabilidade molecular (Romero et al., 2012).

A análise computacional indicou que o IBU apresenta moderada lipofilicidade e baixa polaridade, o que justifica a necessidade de veículos de solubilização, como as nanoemulsões (Santos et al., 2023). A identificação do polimorfo I trouxe implicações significativas para o comportamento físico-químico do fármaco, uma vez que pequenas variações estruturais podem alterar sua estabilidade, solubilidade e interação com receptores biológicos (Dudognon et al., 2008).

A comparação entre as formulações demonstrou que a NE-IBU apresentou vantagens expressivas em termos de estabilidade coloidal, menor tamanho de partícula, menor índice de polidispersão e potencial zeta mais negativo. Esses parâmetros favoreceram a dissolução, aumentaram a absorção oral e prolongaram a estabilidade sob condições fisiológicas.

Do ponto de vista farmacodinâmico, os ensaios *in vivo* evidenciaram que a formulação nanoemulsionada (IBN) apresentou maior eficácia antinociceptiva e anti-inflamatória em comparação à formulação convencional (IBU) e à emulsão (IBE). Esse efeito foi demonstrado pela redução da resposta nociceptiva, pela diminuição do

recrutamento de células inflamatórias e pela modulação positiva de citocinas pró-inflamatórias.

## **CONCLUSÃO**

A partir de uma abordagem integrada envolvendo cristalografia, modelagem molecular, nanotecnologia e testes farmacológicos, este estudo demonstrou que a nanoemulsão de ibuprofeno constitui uma estratégia eficaz para superar as limitações biofarmacêuticas do fármaco em sua forma convencional. A forma polimórfica I do ibuprofeno mostrou-se adequada para aplicação farmacêutica, em virtude de sua estabilidade estrutural conferida por fortes interações intermoleculares (Chieng; Rades; Aaltonen, 2010). Os dados obtidos por modelagem e caracterização físico-química confirmaram que o perfil de solubilidade e lipofilicidade do ibuprofeno pode ser substancialmente otimizado por meio de nanoformulação. Assim, os resultados aqui apresentados reforçam o potencial dos nanocarregadores como plataformas promissoras para o desenvolvimento de sistemas avançados de liberação de fármacos, especialmente voltados a compostos hidrofóbicos. Dessa forma, a integração de técnicas de caracterização estrutural e nanotecnologia aplicada representa um avanço relevante para a racionalização de formulações farmacêuticas mais eficazes e seguras.

## **AGRADECIMENTOS**

Esta pesquisa foi desenvolvida com o apoio do Laboratório de Novos Materiais da Universidade Evangélica de Goiás e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ): Chamada CNPq N° 06/2024 - Programa Institucional de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (PIBITI - 167169/2024-6).

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. ALONSO, T. R. et al. A multivariate investigation into the relationship between pharmaceutical characteristics and patient preferences of bioequivalent ibuprofen tablets. *Patient Preference and Adherence*, v. 12, p. 1927–1935, 2018.
2. CCDC - Cambridge Crystallographic Data Centre. [S.l.], 2025.

3. CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 55, p. 618–644, 2010.
4. DUDOGNON, E. et al. Evidence for a new crystalline phase of racemic ibuprofen. *Pharmaceutical Research*, v. 25, p. 2853–2858, 2008.
5. GARCÍA-CELMA, M. J. et al. Improving drug delivery with nanoemulsions. *Nanomedicine*, v. 14, n. 3, p. 245–260, 2019.
6. GHOSH, I. et al. Polymorphism and poor solubility: problem and solution. *PharmaSciTech*, v. 1, n. 2, p. 56–63, 2011.
7. GUTIÉRREZ, J. M. et al. Nano-emulsions: new developments for the formulation of pharmaceuticals and cosmetics. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 364, n. 2, p. 206–215, 2008.
8. HARTLIEB, K. J. et al. Encapsulation of Ibuprofen in CD-MOF and Related Bioavailability Studies. *Molecular Pharmaceutics*, v. 14, n. 6, p. 1831–1839, 2017.
9. MARTÍN, Á. et al. Production of polymorphs of ibuprofen sodium by supercritical antisolvent (SAS) precipitation. *Crystal Growth & Design*, v. 9, p. 2504–2511, 2009.
10. RAINSFORD, K. D. *Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety*. Inflammopharmacology, 2015.
11. ROMERO, A. L. et al. Resolução do ibuprofeno: um projeto para disciplina de química orgânica experimental. *Química Nova*, v. 35, n. 5, p. 1036–1040, 2012.
12. SANTOS, J. R. et al. Molecular modeling and solubility of olopatadine hydrochloride polymorphs. *Computational and Theoretical Chemistry*, v. 1224, 114110, 2023.
13. SHAH, P. et al. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation and bioavailability considerations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 36, n. 4, p. 431–441, 2010.
14. SOLANS, C.; SOLÉ, I. Nano-emulsions: formation by low-energy methods. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, v. 17, n. 5, p. 246–254, 2012.
15. VANE, J. R.; BOTTING, R. M. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine*, v. 104, p. 2S–8S, 1998.