

# Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução de Comprimidos de Ibuprofeno Comercializados em Fortaleza

## Pharmaceutical Equivalence and Dissolution Profile of Ibuprofen Tablets Commercialized in Fortaleza

Thaís Silva Floriano<sup>a</sup>; Yara Santiago de Oliveira<sup>b</sup>; Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal do Ceará, Departamento de Farmácia. CE, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Instituto de Ciências da Saúde. CE, Brasil.

\*E-mail: [cristianilopes@ufc.br](mailto:cristianilopes@ufc.br)

---

### Resumo

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um grupo terapêutico de interesse, pois têm propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, sendo uma das classes mais consumidas no mundo. No Brasil, os AINEs são facilmente encontrados em farmácias e alguns são comercializados sem a apresentação do receituário, sendo que o Ibuprofeno é o fármaco de primeira escolha entre os AINEs. A qualidade e a intercambialidade de diferentes medicamentos é garantida pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade na indústria farmacêutica. O presente trabalho teve por objetivo realizar a equivalência farmacêutica e perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno 600 mg (referência, genérico e similar) comercializados em Fortaleza, com o intuito de avaliar a qualidade dos medicamentos similares e genéricos em relação ao medicamento de referência. Para as análises foram utilizados o medicamento referência, um medicamento genérico e quatro similares. As análises realizadas foram determinação de peso, dureza, friabilidade, teste de desintegração, uniformidade de dose unitária, teste de dissolução, doseamento e testes de segurança biológica de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, bem como o perfil de dissolução comparativo. Os comprimidos analisados estavam dentro da especificação para todos os testes físico-químicos e microbiológicos realizados. Contudo, em relação ao perfil de dissolução, somente um medicamento similar foi semelhante ao medicamento referência analisado nas condições de ensaio *in vitro* empregadas, sendo equivalente farmacêutico ao de referência.

**Palavras-chave:** Ibuprofeno. Equivalência Farmacêutica. Controle de Qualidade. Medicamentos Genéricos.

### Abstract

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a therapeutic group of interest, as they have analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties, being one of the most consumed classes in the world. In Brazil, NSAIDs are easily found in pharmacies and some are sold without prescriptions and Ibuprofen is the drug of first choice among NSAIDs. The quality and interchangeability of different drugs are guaranteed by proof of pharmaceutical equivalence, bioequivalence, good manufacturing practices and quality control in the pharmaceutical industry. This study aimed to carry out the pharmaceutical equivalence and dissolution profile of ibuprofen tablets 600 mg (reference, generic and similar) commercialized in Fortaleza, in order to assess the quality of similar and generic drugs in relation to the reference drug. For the analyses, the reference drug, a generic drug and four similar drugs were used. The analyzes performed were determination of weight, hardness, friability, disintegration test, uniformity of unit dose, dissolution test, dosage and biological safety tests according to the Brazilian Pharmacopoeia 6th Edition, as well as the comparative dissolution profile. The tablets analyzed were within the specification for all the physical-chemical and microbiological tests performed. However, in relation to the dissolution profile, only one similar drug was similar to the analyzed reference drug under the *in vitro* test conditions used, being pharmaceutical equivalent to the reference drug.*

**Keywords:** *Ibuprofen. Pharmaceutical equivalence. Quality control. Generic Drugs.*

---

### 1 Introdução

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos se relaciona ao fato de que esses possuem mesma forma farmacêutica, via de administração e quantidade da mesma substância ativa, podendo ou não conter excipientes idênticos, sendo a intercambialidade entre medicamentos garantida pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade (ARAÚJO *et al.*, 2010; BRASIL, 2010). Nos estudos comparativos, um destes medicamentos é denominado medicamento de referência, que é geralmente o inovador (STORPIRTIS *et al.*, 2004; REDFERN *et al.*, 2019), enquanto o outro é denominado medicamento teste, que pode ser genérico ou similar. O

medicamento genérico é produzido quando expira a proteção patentária (BARATA-SILVA *et al.*, 2017). Ambos devem cumprir as especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira vigente, em outros compêndios autorizados, ou ainda com outros padrões aplicáveis de qualidade.

O teste de equivalência farmacêutica requer a execução de testes físico-químicos comparativos entre o candidato a genérico/similar e seu respectivo medicamento de referência. Assim, os ensaios de controle de qualidade são essenciais para assegurar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento (ROCHA; GALENDE, 2014). Na literatura, podem ser encontrados ensaios de controle de qualidade sendo aplicados a diferentes medicamentos (CORIDIOLA;

PELEGRINO, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2020), bem como estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução (RIBEIRO *et al.*, 2018), com o intuito de avaliar a qualidade dos medicamentos similares e genéricos com relação ao medicamento de referência.

Nesta perspectiva, utiliza-se neste estudo o ibuprofeno, que é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE). Os AINES representam uma das classes de fármacos mais utilizadas no mundo, para o tratamento da dor aguda e crônica decorrente do processo inflamatório. Dispõe de propriedades anti-inflamatória, analgésica e antipirética e sua ação ocorre a partir da inibição da síntese de prostaglandinas (PG), através da inibição das enzimas ciclooxigenase 1 (COX-1) e ciclooxigenase 2 (COX-2) (SILVA *et al.*, 2014). No Brasil, os AINES são facilmente encontrados em farmácias e alguns são comercializados sem a apresentação do receituário, como é o caso do naproxeno e ibuprofeno, que constam na lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP) de 2021, embora contenham princípios ativos com diferentes potenciais de toxicidade (BRASIL, 2021).

O ibuprofeno faz parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e é o anti-inflamatório que menos provoca sangramento gastrointestinal (OLIVEIRA; CAMPOS, 2014; WONG *et al.*, 2001;). No contexto da equivalência farmacêutica é possível encontrar estudos utilizando o ibuprofeno, em que ensaios físico-químicos são realizados, a fim de analisar a qualidade de diferentes categorias de medicamentos (OLIVEIRA; CAMPOS, 2014; SOUZA; OLIVEIRA, 2018). Considerando-se a importância destes ensaios, este estudo teve como objetivo avaliar, através de ensaios físico-químicos, microbiológicos e perfil de dissolução, quatro medicamentos similares de fornecedores distintos, um genérico e o de referência de comprimidos de ibuprofeno 600 mg comercializados em Fortaleza.

## 2 Material e Métodos

### 2.1 Materiais

Foi utilizado ibuprofeno Substância Química de Referência (SQR), padrão farmacopeico, adquirido no INCQS/Fiocruz (Lote 1068; pureza de 100%). Foram adquiridos os seguintes tipos de comprimidos de ibuprofeno de 600 mg comercializados em Farmácias comunitárias de Fortaleza: um lote de referência (REF), um lote de genérico (GEN) e quatro similares de fornecedores distintos (SIM 1, SIM 2, SIM 3 e SIM 4). Os medicamentos SIM 2 e SIM 3 não estavam elencados na lista de medicamentos similares intercambiáveis (na data que foram avaliados), conforme a RDC 58/2014 (BRASIL, 2014). Os SIM 2 e 3 não são comprimidos revestidos, enquanto as apresentações restantes dispõem de revestimento.

### 2.2 Ensaios de controle de qualidade

Foram realizados os seguintes ensaios físico-químicos e microbiológicos, segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição: Determinação de peso, friabilidade, dureza, teste de desintegração, uniformidade de dose unitária, teste de dissolução, doseamento e teste de segurança biológica (BRASIL, 2019), bem como o perfil de dissolução comparativo, como preconizado pela RDC 31/2010 (BRASIL, 2010).

### 2.3 Determinação de peso

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada categoria, determinando-se o peso médio, e os limites de variação em relação ao peso médio. Foi calculado o desvio padrão relativo (DPR).

### 2.4 Friabilidade e dureza

Para a execução do teste de friabilidade, foram pesados 10 comprimidos e transferidos para friabilômetro, sendo a velocidade ajustada para 25 rotações por minuto, durante 4 minutos. Ao final foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos, sendo pesados novamente. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade, em que são aceitáveis comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

O teste de dureza foi realizado com 10 comprimidos, colocados individualmente no durômetro, sempre obedecendo a mesma orientação. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos e o DPR das unidades testadas.

### 2.5 Teste de desintegração

O teste foi realizado em equipamento de desintegração utilizando 6 comprimidos, colocados, individualmente, em cada um dos seis tubos da cesta, com posterior adição de um disco em cada tubo. O meio de desintegração foi a água, mantida a  $37 \pm 1$  °C, como líquido de imersão.

### 2.6 Uniformidade de dose unitária

A uniformidade de dose unitária foi realizada pelo método de variação de peso. Foram utilizados 10 comprimidos, pesados individualmente. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido foi estimado a quantidade de componente ativo em cada unidade. Os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada e, em seguida, foi calculado o valor de aceitação para cada medicamento.

### 2.7 Doseamento

Os comprimidos de ibuprofeno foram pesados e pulverizados. Foi dispersa uma quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ibuprofeno em 20 ml de clorofórmio. Esta mistura foi filtrada em papel de filtro e o resíduo obtido foi lavado com 50 ml de etanol, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 M SV. A mistura foi titulada com hidróxido de

sódio 0,1 M SV, utilizando fenolftaleína SI como indicador, até viragem para rosa. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,629 mg de  $C_{13}H_{18}O_2$ . O teste foi realizado em triplicata e calculado o DPR (%). Cada comprimido deve conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ibuprofeno.

## 2.8 Teste de dissolução e perfil de dissolução

### 2.8.1 Preparo do padrão

Foram pesadas exatamente 20 mg de ibuprofeno-SQR, o volume foi transferido para balão volumétrico de 100 mL com solução tampão fosfato pH 7,2 e colocado no ultrassom por 10 minutos. O volume foi completado para obtenção de solução de 200 µg/mL. Foi retirada uma alíquota de 1 mL e transferida para balão volumétrico de 10 mL e o volume foi completado com a mesma solução tampão, obtendo a concentração final de 20 µg/mL. As soluções foram preparadas em triplicata.

### 2.8.2 Procedimento

Para realização do teste de dissolução foram utilizadas 6 cubas, colocando um comprimido em cada cuba, nas seguintes condições: meio (900 mL de tampão fosfato pH 7,2), temperatura ( $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ), aparato/rotação (cesta; 150 rpm) e tempo (30 minutos). Decorridos 30 minutos, retirou-se uma alíquota do meio de dissolução, sendo necessário realizar a diluição com tampão fosfato pH 7,2, retirando uma alíquota de 3 mL e transferindo-se para balão volumétrico de 100 mL, o que resultaria em concentração teórica de 20 µg/mL (caso 100% da dose dissolvesse). A solução padrão e solução amostra foram lidas em espectrofotômetro no UV ( $\lambda = 221\text{ nm}$ ), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Foi calculada a quantidade dissolvida de ibuprofeno no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de ibuprofeno-SQR. Foi calculado o desvio padrão relativo para cada tipo de medicamento.

O perfil de dissolução utilizou as mesmas condições do teste de dissolução. As retiradas das alíquotas foram coletadas nos tempos de 2, 5, 10, 20 e 30 minutos. Após cada tempo, foi retirada uma alíquota do meio e se procedeu diluição 3/100. As absorvâncias foram lidas em espectrofotômetro ( $\lambda = 221\text{ nm}$ ), utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Foram calculadas as quantidades dissolvidas de ibuprofeno no meio, comparando as leituras obtidas, com a da solução de ibuprofeno-SQR.

## 2.9 Testes de segurança biológica

### 2.9.1 Contagem do número total de micro-organismos mesofílicos e pesquisa de micro-organismos patogênicos

Para contagem total de micro-organismos foram selecionados 10 comprimidos, diluídos em tampão fosfato pH 7,2 e depois transferida alíquota para Ágar caseína-soja a  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  por 5 dias e em Ágar Sabouraud-dextrose a  $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  por 7 dias. As placas foram analisadas em relação a visualização de colônias de bactérias e fungos.

Para Pesquisa de micro-organismos patogênicos, os medicamentos foram analisados quanto a ausência de *Escherichia Coli*. Foi realizada diluição da amostra em caldo de enriquecimento (Caldo Caseína-soja), homogeneizada e incubada a  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  durante 18 a 24 horas. Depois foi transferida 1 mL da amostra enriquecida para 100 mL de Caldo MacConkey, e incubado a  $43^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  durante 24 – 48 horas. Por fim, foi realizada subcultura em placa de Agar MacConkey e incubar a  $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$  durante 18 a 72 horas. O crescimento de colônias vermelhas, geralmente não mucosas, com micromorfologia característica de bacilo Gram-negativo, indica presença provável de *E. coli* que deve ser confirmada por testes de identificação microbiana. O produto cumpre o teste se não for observado crescimento de tais colônias ou se as provas microbianas forem negativas.

## 3 Resultados e Discussão

O controle de qualidade de medicamentos é essencial para a comercialização, de modo a garantir a qualidade, segurança e eficácia do medicamento que chegará ao paciente (ROCHA; GALENDE, 2014). Os ensaios de qualidade são elencados, no caso do Brasil, pela Farmacopeia Brasileira, através das monografias publicadas (BRASIL, 2019). A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) também estabelece normas relativas a procedimentos e ensaios para medicamentos.

No que concerne à equivalência farmacêutica, alguns estudos publicados têm demonstrado desvios relativos aos ensaios de qualidade de medicamentos similares e genéricos em relação ao medicamento de referência, geralmente, em função de incongruências associadas ao doseamento e/ou perfil de dissolução comparativo entre estas categorias, o que permite dizer que, segundo as análises realizadas, não seriam consideradas equivalentes farmacêuticos (GRANDE-ORTIZ *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2020).

As normas e orientações para realização do teste de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo estão contidas na Farmacopeia e na RDC nº 31 de 2010, que esclarecem conceitos e estabelecem critérios relativos aos ensaios supracitados (BRASIL, 2010).

Desse modo, executar ensaios físico-químicos e microbiológicos é de suma importância, a fim de avaliar a qualidade do medicamento e comprovar sua intercambialidade. No presente estudo foram executados ensaios de qualidade para comprimidos de ibuprofeno 600 mg, englobando diferentes tipos (Referência, Genérico e Similar), de acordo com especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira 6ª ed. e a RDC 31/2010 (BRASIL, 2010; 2019).

### 3.1 Ensaios de Controle de Qualidade

Foram realizados os seguintes ensaios de controle de

qualidade para os comprimidos constantes nas categorias de Referência, Similar e Genérico: determinação de peso (Quadro

1), dureza, friabilidade, teste de desintegração, uniformidade de dose unitária, teor e teste de segurança biológica (Quadro 2).

**Quadro 1 -** Peso médio dos comprimidos de ibuprofeno 600 mg

Produto	Peso Médio (mg) ( $\pm$ Limite de Variação, mg)*	Maior Peso Encontrado (mg)	Menor Peso Encontrado (mg)	DPR (%)
REF	879,5 ( $\pm$ 835,5 e 923,5)	893,6	867,9	0,73
GEN	877,6 ( $\pm$ 833,7 e 921,5)	886,3	867,2	0,53
SIM 1	890,8 ( $\pm$ 846,2 e 935,3)	905,1	871,7	0,84
SIM 2	799,0 ( $\pm$ 759,0 e 838,9)	816,4	780,3	1,20
SIM 3	901,9 ( $\pm$ 856,8 e 947,0)	916,8	871,7	1,24
SIM 4	919,7 ( $\pm$ 873,7 e 965,6)	941,1	905,0	1,01

Fonte: dados da pesquisa.

**Quadro 2 -** Dados físico-químicos e de teste de segurança biológica dos comprimidos de ibuprofeno

Produto	Dureza (N) (Média $\pm$ DPR %)	Friabilidade (%)	Teste de Desintegração (min/segundos)	Uniformidade dose unitária (Valor de Aceitação)	Teor (%) $\pm$ DPR (%)	Contagem total de bactérias aeróbias UFC/g	Contagem total de fungos UFC/g	Pesquisa de patógeno ( <i>E. Coli</i> )
REF	173,07 $\pm$ 2,73	0,01	04:06	9,22	91,22 $\pm$ 1,88	<10 UFC	<10 UFC	Ausência
GEN	172,38 $\pm$ 2,61	0,05	03:30	4,35	95,34 $\pm$ 2,15	<10 UFC	<10 UFC	Ausência
SIM 1	179,45 $\pm$ 2,06	0,04	10:18	4,75	96,11 $\pm$ 1,88	<10 UFC	<10 UFC	Ausência
SIM 2	136,02 $\pm$ 2,60	0,20	02:05	7,20	94,88 $\pm$ 2,66	<10 UFC	<10 UFC	Ausência
SIM 3	215,70 $\pm$ 3,11	0,21	06:00	6,87	94,73 $\pm$ 1,00	<10 UFC	<10 UFC	Ausência
SIM 4	203,33 $\pm$ 1,61	0,04	10:30	7,70	93,68 $\pm$ 0,82	<10 UFC	<10 UFC	Ausência

Fonte: dados da pesquisa

De acordo com o peso médio obtido para os comprimidos analisados, todos os lotes de medicamentos se encontravam dentro da especificação, apresentando desvio padrão relativo menor que 1,5 %. Todos os comprimidos analisados possuíam peso médio acima de 250 mg, e segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª ed., a variação permitida é de  $\pm$  5%, não sendo permitidas mais do que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas nos limites de variação (BRASIL, 2019). Esse resultado condiz com o encontrado no estudo de Oliveira e Campos (2014), cujas amostras de ibuprofeno 600 mg referentes aos medicamentos referência, genérico e similar também estavam dentro das especificações da edição vigente da Farmacopeia Brasileira.

O peso dos comprimidos com desvio padrão relativo baixo garante ao produto a dose terapêutica eficaz, uma vez que pesos em desacordo podem resultar em maior ou menor dosagem do princípio ativo, impactando na eficácia do tratamento (CORIDIOLA; PELEGRINI, 2016). A produção

de comprimidos envolve muitas etapas, sendo crítica para a qualidade do comprimido a etapa de compressão. O processo de compressão controla as variáveis físicas de peso, dureza, desintegração e friabilidade, que por sua vez podem ser analisados por parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia, servindo de meio para a avaliação da qualidade de comprimidos. Com relação à friabilidade, os comprimidos, quase sempre, sofrem choques mecânicos, decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Por conta disso, é necessário que apresentem resistência ao esmagamento. Baseado nesses aspectos, o teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação de aparelhagem específica. A alta friabilidade pode ocasionar a perda do fármaco, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, além da possibilidade de que o paciente interrompa o tratamento, em função do aspecto provocado por quebras e rachaduras.

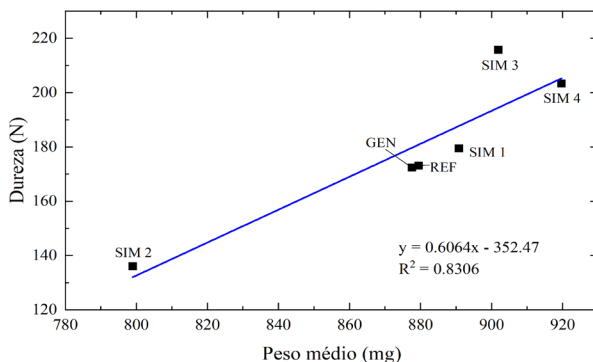
Conforme o Quadro 2, a friabilidade dos comprimidos de



ibuprofeno analisados estão de acordo com a literatura, em que o valor máximo aceitável de perda de peso é de até 1,5%. Ao final do teste, em nenhum dos seis produtos testados foram encontrados comprimidos rachados, quebrados, lascados ou partidos.

A dureza é um parâmetro que garante a integridade das formas farmacêuticas, permitindo que os comprimidos suportem os choques mecânicos nos processos de fabricação como nos processos de revestimento, drageamento, embalagem e transporte. Sua determinação é muito importante, pois está relacionada com a desintegração e, conseqüentemente, com a dissolução do princípio ativo. Segundo a Farmacopeia Brasileira, o teste de dureza é considerado informativo. Neste estudo, os comprimidos avaliados obtiveram uma variação de 136,02 N a 215,07 N, sendo o SIM 3 com a maior dureza entre os comprimidos avaliados, bem como um maior desvio padrão relativo. Foi avaliado que o tamanho de partícula que foi considerada responsável por 50% da variabilidade na dureza de comprimidos de ibuprofeno (ROMERO *et al.*, 1991). Neste ensaio, foi observada uma correlação positiva entre a dureza e o peso médio dos comprimidos, sendo que o SIM 3 teve o 2º maior peso médio dos comprimidos avaliados (Figura 1).

**Figura 1** - Avaliação estatística da correlação entre dureza e peso médio



Fonte: dados da pesquisa.

Na determinação do teste de desintegração dos comprimidos de ibuprofeno 600 mg, observou-se que todos os comprimidos estavam completamente desintegrados antes de 30 minutos, que é o tempo máximo determinado pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição. A desintegração de comprimidos é um fator que interfere diretamente na dissolução e conseqüente absorção, afetando diretamente a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa maneira, para que o princípio ativo permaneça disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que aconteça a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, beneficiando, então, a biodisponibilidade e a absorção do fármaco no organismo (PINHO; STORPIRTIS, 2001). Quando os comprimidos não desintegram no tempo especificado, isso pode fazer com que esses sejam eliminados

da forma como foram ingeridos, não sendo absorvidos pelo organismo e não produzindo o efeito terapêutico desejado (MOISÉS, 2006).

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote do medicamento deve conter quantidade do componente ativo próximo da quantidade declarada. A uniformidade de dose unitária dos comprimidos foi avaliada através do método de variação de peso (Tabela 2). Uma característica fundamental da qualidade em produtos farmacêuticos é a constância da dose do fármaco, em cada unidade individual dos comprimidos, porém, na prática, pequenas variações entre as unidades são aceitas. Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada (BRASIL, 2019).

O medicamento de referência apresentou o maior valor de aceitação (VA=9,22) e o genérico o menor valor de aceitação (VA=4,35), contudo, esses valores se encontram dentro do limite máximo do valor de aceitação, que é igual a 15. Ao observar os valores de aceitação calculados para os lotes analisados se percebe que todos os medicamentos testados estavam dentro da especificação.

No teste de doseamento (Quadro 2), todos os medicamentos analisados ficaram dentro da especificação, entre 90-110%. Neste estudo, o teor do medicamento referência foi de 91,22%, contudo, é possível observar que os resultados das amostras são constantes neste estudo, têm uma boa repetibilidade, quando considerado que as amostras foram analisadas no mesmo laboratório, com a mesma solução titulante e reagentes. No estudo de Oliveira e Campos (2014) foi verificado que o medicamento referência apresentou o maior teor (104,6%) seguido pelo similar e genérico, com 100,8 e 98,3 % respectivamente.

Semelhante a esses resultados, no estudo de Souza e Oliveira (2018), a maioria das amostras analisadas estavam fora da especificação de teor preconizada pela Farmacopeia Brasileira, com todas as amostras de medicamentos referência abaixo do mínimo exigido (71,53%, 61,28% e 71,53%), bem como duas amostras relativas ao medicamento genérico (66,41% e 120,25%) e duas amostras de medicamento similar (84,35% e 112,56%, respectivamente) fora da especificação farmacopeica. A administração de um medicamento com teor de fármaco acima ou abaixo da concentração declarada pode resultar em intoxicação ou falha terapêutica, o que compromete o quadro clínico do usuário do medicamento.

Com relação aos ensaios microbiológicos realizados (Quadro 2), todos os lotes das categorias analisadas estavam dentro do esperado, ou seja, contagem total de bactérias aeróbias e fungos menor que 10 UFC/mL e ausência de *E. Coli* na pesquisa de patógeno. Isso mostra que as boas práticas de fabricação são respeitadas pelos laboratórios.

## Testes de Dissolução e Perfil de Dissolução

O Quadro 3 apresenta os resultados do teste de dissolução. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), a tolerância mínima para o teste de dissolução é 60 % (Q) da quantidade declarada

dissolvida. Para ser aprovado nas especificações, no estágio 1 (E1), os resultados devem ser Q+5%, nesse caso, pelo menos 65% da quantidade declarada dissolvida em cada cuba no tempo de 30 minutos. Todos os medicamentos analisados estavam de acordo com a especificação.

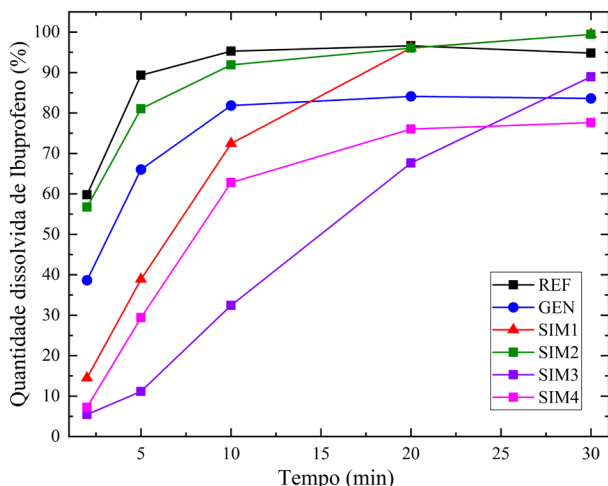
**Quadro 3** - Porcentagem de dissolução em cada cuba no tempo de 30 minutos

	REF (%)	GEN (%)	SIM 1 (%)	SIM 2 (%)	SIM 3 (%)	SIM 4 (%)
<b>Cuba 1</b>	94,89	82,43	97,08	93,62	99,79	78,87
<b>Cuba 2</b>	95,98	85,05	98,88	92,70	93,98	77,52
<b>Cuba 3</b>	94,65	83,65	99,49	94,52	98,85	79,31
<b>Cuba 4</b>	95,14	78,70	101,63	101,77	98,61	77,82
<b>Cuba 5</b>	92,88	82,61	100,81	101,36	96,72	75,13
<b>Cuba 6</b>	94,79	86,07	99,91	101,78	91,50	76,86
<b>DPR (%)</b>	0,18	0,51	0,27	0,76	0,56	0,32

Fonte: dados da pesquisa

O perfil de dissolução idealmente tem como objetivo fazer uma simulação *in vitro* de como o medicamento poderá se comportar *in vivo*, visto que é realizada uma simulação do meio no qual esse será dissolvido no organismo (SOUZA *et al.*, 2007). Dessa forma, além do teste de dissolução foi realizado o perfil de dissolução comparativo para os lotes analisados, em que os medicamentos genéricos e similares foram comparados ao medicamento de referência (Figura 2).

**Figura 2** - Perfil de dissolução dos medicamentos analisados



Fonte: dados da pesquisa

Segundo a RDC 31/2010, o medicamento teste e de referência devem apresentar tipos de dissoluções correspondentes. Por exemplo, se o medicamento de referência apresentar dissolução média de 85% em 30 minutos (dissolução rápida), o Medicamento Teste deve apresentar também dissolução rápida. O perfil de dissolução também informa sobre o fator de semelhança, que deve ser calculado para os perfis de dissolução avaliados, considerando que, o fator de semelhança perde seu poder discriminativo quando a substância ativa apresenta alta solubilidade e a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida (85% do fármaco dissolvido em 15 minutos) para ambos

os medicamentos e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos se deve comprovar a dissolução muito rápida dos produtos, por meio do gráfico da curva (BRASIL, 2010).

O Ibuprofeno é um fármaco que possui baixa solubilidade e alta permeabilidade, sendo inserido na classe II segundo o sistema de classificação biofarmacêutica. O ibuprofeno é comumente usado em formulações convencionais com cristais aciculares, que são responsáveis por sua fraca fluidez, comportamento de compactação e motivo de aderência aos punções durante a produção. Modificando o hábito de cristal se podem permitir formulações mais fáceis e eficazes com melhor solubilidade (IRVINE *et al.*, 2018).

Na literatura, é relatado que no processo produtivo, o ibuprofeno adere facilmente aos punções da máquina de compressão, apresentando alta coesividade e adesividade, bem como baixos índices de fluidez e compressibilidade (NOKHODCHI *et al.*, 1995; RASENACK; MULLER, 2002a; RASENACK; MULLER, 2002b; NADA *et al.*, 2005), principalmente, porque o hábito cristalino tem influência nas propriedades de fluxo. Em escala comercial se tem a matéria-prima de ibuprofeno cristalizada com hexano e heptano, que têm propriedades de fluxo e compactação fracas em função do hábito cristalino semelhante a uma agulha, o que resulta em dificuldades em formulações de compressão direta (RASENACK; MULLER, 2002b). A produção de comprimidos de ibuprofeno, em decorrência de problemas na compactação, na maioria dos casos, passam por um processo de granulação via úmida, quando o hábito cristalino se apresenta em formato de agulha (RASENACK; MULLER, 2002a). Sabe-se, que o processo de compressão direta é algo desejado na indústria farmacêutica, pois torna o processo produtivo mais simples e com custo mais baixo, e o sucesso de qualquer procedimento de compressão direta é fortemente afetado pela qualidade dos cristais usados no processo (NOKHODCHI *et al.*, 2010).

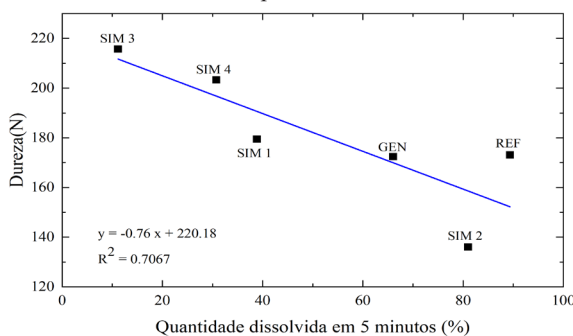
Na literatura existem relatos da formação de diferentes cristais de ibuprofeno para utilização em compressão direta (NOKHODCHI *et al.*, 2010). O hábito cristalino tipo placa

(obtido através da técnica de sono cristalização anti-solvente) mostrou melhora significativa para a compressão direta e dissolução do fármaco, mas com um aspecto negativo em relação à dureza do comprimido, sendo recomendado o uso de um desintegrante, como o amido, na formulação (GANDHI et al., 2016).

Com essa característica, torna-se de fundamental importância o desenvolvimento de uma formulação que não interfira na liberação e dissolução do fármaco. De acordo com a Figura 4, o medicamento de referência possui uma taxa de dissolução muito rápida, uma vez que em 5 minutos dissolveu quase 90% do fármaco no meio. De acordo com a análise dos componentes da formulação, verifica-se que o comprimido foi preparado por compressão direta e com um único excipiente hidrofóbico (estearato de magnésio) em sua composição, possuindo uma dureza intermediária (173,07 N).

O SIM 2 é o que apresenta o perfil que mais se aproxima do medicamento de referência, pois, no tempo de 5 minutos, mais de 80% do valor declarado foi dissolvido. Neste caso, não é necessário calcular o fator de semelhança, uma vez que aos 10 minutos tanto REF quanto SIM 2 tinham mais de 85% do fármaco dissolvido no meio de dissolução. Ao analisar a composição deste medicamento, se observa que esse foi preparado por compressão direta, tem estearato de magnésio em sua composição, mas possui a menor dureza entre os comprimidos (136,02 N), bem como o menor peso médio (799,0 mg). A Figura 3 mostra a relação entre dureza e % de dissolução em 5 minutos do Ibuprofeno dissolvido no meio. Essa análise estatística apresenta uma correlação negativa entre dureza e dissolução, confirmando que a dureza influencia inversamente na dissolução deste fármaco. Comprimidos com uma dureza baixa, tem uma dissolução mais rápida em 5 minutos de análise.

**Figura 3** - Avaliação estatística da correlação entre dureza e quantidade dissolvida de ibuprofeno em 5 minutos



Fonte: dados da pesquisa

Os demais medicamentos possuem perfis de dissolução distintos quando comparados com o medicamento de referência. Assim, o fator de semelhança foi calculado para cada um dos medicamentos analisados: genérico ( $f_2=42,03$ ), similar 1 ( $f_2=28,33$ ), similar 3 ( $f_2=17,57$ ) e similar 4 ( $f_2=24,26$ ). Esses resultados permitem inferir que esses medicamentos não possuem perfis de dissolução

semelhantes ao do medicamento de referência, pois o  $f_2$  não está compreendido entre 50 e 100. Dos similares analisados, dois estão na lista de intercambiáveis da ANVISA, o SIM 1 e o SIM 4, e observou-se a partir deste estudo, que esses não atingiram perfil de dissolução semelhante ao de referência.

O SIM 1 e SIM 4 são medicamentos produzidos utilizando granulação por via úmida, tendo o SIM 1 dois componentes hidrofóbicos (macrogol e óleo vegetal hidrogenado) e o SIM 4 um excipiente hidrofóbico, macrogol. Estes dois comprimidos obtiveram no teste de desintegração o tempo de 10 minutos, tendo o SIM 1 em 5 minutos do teste de dissolução dissolvido o equivalente a 38,9% e o SIM 4 o equivalente a 30,8%. O SIM 4 apresentou o maior peso médio e dureza elevada e o SIM 1 um peso médio e dureza intermediária.

Em processos produtivos, nos quais se utilizam a granulação por via úmida, os cristais de ibuprofeno utilizados são em formato de agulha, que possui problemas nos processos produtivos, como baixa fluidez e compressibilidade, bem como dificuldades na dissolução. De acordo com o perfil de dissolução, o SIM 4 alcançou 77,63 % de quantidade dissolvida ao final dos 30 minutos de teste, não podendo ser considerado como um medicamento de dissolução rápida, uma vez que não atingiu 85% nesse tempo específico. Verifica-se que esses medicamentos apresentam conformidade com testes físico-químicos e microbiológicos, mas não apresentaram um perfil de dissolução comparativo semelhante ao do REF.

O SIM 3 ( $f_2=17,57$ ) é um medicamento que não estava na lista dos intercambiáveis da ANVISA no período analisado e que demonstrou uma dissolução muito baixa nos pontos iniciais de análise (até 20 minutos), mas que atinge quase 90% de fármaco dissolvido no ponto de 30 minutos. Este medicamento foi o que apresentou uma maior dureza em relação aos demais (215,70 N), e pela análise da formulação, verifica-se que esse foi produzido por compressão direta e na sua composição tem um excipiente hidrofóbico (estearato de magnésio). Neste caso, a dureza influenciou a dissolução dos comprimidos de ibuprofeno, como demonstrado na correlação destes aspectos (Figura 3).

Le *et al.* (2006) estudaram o impacto do processo produtivo no tamanho de partículas de ibuprofeno. Neste estudo foi avaliada a granulação úmida e a compressão. Foi verificado que após a granulação úmida ocorria uma diminuição do tamanho das partículas de ibuprofeno, mas, depois da compressão, as partículas aumentavam de tamanho em relação ao original. Neste caso, a compressão pode induzir alguma fragmentação do ibuprofeno associada à deformação plástica e, então, sob pressão, uma proximidade dos fragmentos ou partículas deformadas podem se ligar ou associar umas às outras, porque o ponto de fusão do ibuprofeno não é muito alto. Provavelmente, a dissolução muito baixa do SIM 3, pode estar associada ao processo produtivo, principalmente, relacionada com a força de compressão e o tamanho das partículas de ibuprofeno.

O medicamento genérico analisado também não

demonstrou um perfil de semelhança ao de referência, mostrando no seu perfil que aos 10 minutos apresentou seu platô de taxa de dissolução, com liberação de 83,6% de ibuprofeno em 30 minutos. Este comprimido foi produzido via granulação úmida e em sua composição possui dois excipientes hidrofóbicos (estearato de magnésio e macrogol). A dureza deste medicamento é semelhante ao do medicamento de referência, mas se pode supor, que neste caso, o que pode ter influenciado a taxa de dissolução foram os excipientes utilizados na formulação e o hábito cristalino da matéria-prima de ibuprofeno.

É nítido que o medicamento de referência é o que se dissolve mais rapidamente, chegando a atingir quase 100% de sua concentração declarada aos 30 minutos de análise. Sabe-se que o teste de bioequivalência é o primordial para indicação de intercambialidade, mas o perfil de dissolução é um teste muito importante como indicativo de performance do medicamento (BRASIL, 2010).

#### 4 Conclusão

Neste estudo, medicamentos de Ibuprofeno 600 mg de diferentes categorias foram analisados no âmbito do controle de qualidade de medicamento, utilizando-se ensaios físico-químicos e microbiológicos. O medicamento referência, genérico e similares cumpriram com todas as especificações físico-químicas e microbiológicas constantes na Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Contudo, ao submeter os mesmos ao teste de perfil de dissolução comparativo, estabelecido na RDC 31/2010, constatou-se que apenas o SIM 2 apresentou um perfil de dissolução semelhante ao medicamento REF. Os demais medicamentos analisados, o GEN, SIM 1, SIM 3 e SIM 4 não apresentaram perfis semelhantes ao REF nas condições de ensaio *in vitro* empregadas, o que foi comprovado também pelo cálculo do fator de semelhança. Portanto, ressalta-se a importância das Boas Práticas de Fabricação com o intuito de garantir a qualidade, eficácia terapêutica e segurança do medicamento.

#### Referências

ARAÚJO, L. U. *et al.* Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev. Panam. Salud Publica*, v.28, n.6, p.480-492, 2010.

BARATA-SILVA, C. *et al.* Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. *Cad. Saúde Coletiva*, v.25, n.3, p.362-370, 2017. doi: 10.1590/1414-462X201700030075.

BRASIL. Resolução-RDC Nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo., 2010.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência., 2014.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 2019.

BRASIL. Instrução Normativa - IN Nº 86 de 12 de março de 2021.

Define a lista de medicamentos isentos de prescrição. 2021.

CORIDIOLA, J.F.F.; PELEGRINI, D. D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de Dipirona similar em relação ao de referência. *Rev. Saúde Biol.*, v.11, n.1, p.48-57, 2016.

GANDHI, P. *et al.* Ultrasound-assisted preparation of novel ibuprofen-loaded excipient with improved compression and dissolution properties. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.42, n.10, p.1553-63, 2016. doi: 10.3109/03639045.2016.1151035.

GRANDE-ORTIZ, M. *et al.* Therapeutic equivalence evaluated by in vitro studies of multisource pharmaceutical products: case studies of amoxicillin, doxycycline and fluconazole in Lima, Peru. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica*, v.36, n.1, p.74-80, 2019.

IRVINE, J.; AFROSE, A.; ISLAM, N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 44, n. 2, p. 173-183, 2018.

MOISÉS, R. P. Tecnologia de produção de comprimidos. *Fárm. Med.*, v.7, n.38, p.38-46, 2006.

NADA, H.A.; AL-SAIDAN, M.S.; MUELLER, W.B. Crystal modification for improving the physical and chemical properties of ibuprofen. *Pharm. Technol*, p. 90-101, 2005.

NASCIMENTO, A.A.D. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Infarma*, v.28, n.2, p.98-104, 2016.

NOKHODCHI, A.; AMIRE, O.; JELVEHGARI, M. Physico-mechanical and dissolution behaviours of ibuprofen crystals crystallized in the presence of various additives. *DARU*, v.18, n.2, p.74, 2010.

NOKHODCHI, A. *et al.* The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *Int. J. Pharm.*, v.118, p.191-197, 1995. doi: 10.1016/0378-5173(94)00354-8

OLIVEIRA, V.C.B.; CAMPOS, R. Estudos de Equivalência Farmacêutica de Comprimidos de Ibuprofeno. *Cad. Esc. Saúde Curitiba*, v.11, p.56-64, 2014.

PEREIRA, G.C. *et al.* Avaliação da qualidade dos comprimidos de ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias. *Braz. J. Technol.*, v.3, n.4, p.160-168, 2020. doi: 10.38152/bjtv3n4-004.

PINHO, J.J.R.G.; STORPIRTIS, S. Estudo comparativo "in vitro" das propriedades biofarmacotécnicas de comprimidos de cloridrato de metformina comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v.37, n.1, p.95-105, 2001.

RASENACK, N.; MULLER, B.W. Crystal habit and tableting behavior. *Int. J. Pharm.*, v.244, p.45-57, 2002a. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00296-x.

RASENACK, N.; MÜLLER, B. W. Ibuprofen crystals with optimized properties. *Int. J. Pharm.*, v.245, n.1-2, p.9-24, 2002b. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00294-6.

REDFERN, J. *et al.* Equivalence in active pharmaceutical ingredient of generic antihypertensive medicines available in Nigeria (EQUIMEDS): a case for further surveillance. *Glob Heart*, v.14, n.3, p.327-333, 2019. doi: 10.1016/j.gheart.2019.07.006.

RIBEIRO, C.C.; ANDRADE, G.M.M.; COUTO, R.O. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. *Infarma*, v.30, n.1, p.5-13, 2018.

ROCHA, T.G.; GALENDE, S.B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. *UNINGÁ Rev.*, v.20, n.2,



p.97-103, 2014.

ROMERO, A.J.; LUKAS, G.; RHODES, C. T. Influence of different sources on the processing and biopharmaceutical properties of high-dose ibuprofen formulations. *Pharm Acta Helv.*, v.66, n.2, p.34-43, 1991.

SILVA, F.J.D. *et al.* Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg. *Ver. Facul. Montes Belos (FMB)*, v.7, n.1, p.151-162, 2014.

SOUZA, J.D.; FREITAS, Z.M.F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v.43, n.4, 2007. doi: 10.1590/S1516-93322007000400004.

SOUZA, O.D.S.; OLIVEIRA, C.M.D.R.C.M. Determinação do teor de Ibuprofeno em medicamento de referência, genérico e similar, por espectrofotometria ultravioleta-visível, em uma farmácia comunitária do Município de Jaguaquara, Bahia. *Id on Line Rev. Multidisc. Psicol.*, v.12, n.42, p.1161-1168, 2018.

STORPIRTIS, S. *et al.* A Equivalência Farmacêutica no Contexto da Intercambialidade entre Medicamentos Genéricos e de Referência: Bases Técnicas e Científicas. *Infarma*, v.16, n.9-10, 2004.

WONG, A. *et al.* Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin. Pediatr. (Phila)*, v.40, n.6, p.313-24, 2001. doi: 10.1177/000992280104000602.