

CAPÍTULO 4

AValiação DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS DE IBUPROFENO COMERCIALIZADOS EM UMA FARMÁCIA ESCOLA DA CIDADE DE IRECÊ-BA

Data de aceite: 01/08/2024

Kathlyen Vitória Ferreira dos Santos

Universidade Federal de Alagoas (UFAL).
Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF)
Maceió/AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1627790024791654>

Salvana Priscylla Manso Costa

Universidade Federal de Alagoas (UFAL).
Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF)
Maceió/AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7558499721074840>
<https://orcid.org/0000-0003-0055-1219>

Bruna Batista Dias

Faculdade Irecê (FAI). Curso de
Bacharelado em Farmácia. Irecê/BA,
Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0315251545618321>

Nataly Christine Soares Gama

Universidade Federal de Alagoas (UFAL).
Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF)
Maceió/AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1100916387104230>

Arthur Luy Tavares Ferreira Borges

Universidade Federal de Alagoas (UFAL).
Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF)
Maceió/AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/1194184115234231>
<https://orcid.org/0000-0001-5934-2652>

Ruane de Oliveira Santos

Universidade Federal de Alagoas (UFAL).
Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF)
Maceió/AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6213058317003577>

José Marcos Teixeira de Alencar Filho

Faculdade de Farmácia. Universidade
Federal da Bahia (UFBA). Salvador/BA,
Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0807801389134684>
<https://orcid.org/0000-0001-8878-8557>

Leslie Raphael de Moura Ferraz

Instituto de Ciências da Saúde,
Universidade da Integração Internacional
da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB),
Redenção/CE, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5024880411663897>
<https://orcid.org/0000-0002-5100-2554>

Ighor Costa Barreto

Universidade Federal da Bahia (UFBA).
Superintendência de Meio ambiente e
infraestrutura (SUMAI). Salvador/BA,
Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9976561855244379>
<https://orcid.org/0000-0001-6144-8181>

Ticiano Gomes do nascimento

Universidade Federal de Alagoas (UFAL).
Instituto de Ciências Farmacêuticas (ICF)
Maceió/AL, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6296388037177344>
<https://orcid.org/0000-0002-3856-8764>

RESUMO: Para assegurar a eficiência de um medicamento, a ANVISA estabeleceu normas que regulamentam as boas práticas de controle de qualidade na indústria farmacêutica, a fim de comprovar e atender os princípios de pureza, eficácia, atividade e segurança. O ibuprofeno faz parte da lista de Medicamentos Isentos de Prescrição e está incluso na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais instituída pelo Governo Federal e podem ser facilmente encontrados em farmácias de todo o Brasil. Classificado na categoria dos anti-inflamatórios não esteroides, que possui propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antitérmicas, recomendado para uso adulto e pediátrico, tornando-se um dos medicamentos mais consumidos no mundo, totalizando cerca de 30 milhões de consumidores. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi investigar a qualidade de comprimidos e cápsulas de Ibuprofeno comercializados em uma farmácia escola da cidade de Irecê-Bahia. Três marcas de comprimidos de ibuprofeno e de cápsulas moles foram adquiridos e suas qualidades foram avaliadas usando testes *in vitro* de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6^a ed. As amostras analisadas mostraram-se dentro das especificações para todos os testes físico-químicos. Os resultados revelaram que todas as marcas apresentam boa liberação do fármaco no local de absorção e que podem apresentar boa biodisponibilidade. Contudo, o teste de doseamento para as cápsulas foi abaixo do especificado, sugerindo interferência no modo de preparo das amostras e não da análise cromatográfica. Portanto, pode-se concluir que os comprimidos de ibuprofeno comercializados na farmácia escola da cidade de Irecê-BA apesar de apresentarem pequenas variações em suas qualidades físico-químicas, podem ser equivalentes farmacêuticos.

PALAVRAS-CHAVE: Equivalência farmacêutica; controle de qualidade; anti-inflamatório; medicamentos referência, similar e genérico.

EVALUATION OF THE QUALITY OF IBUPROFEN TABLETS AND CAPSULES SOLD IN A SCHOOL PHARMACY IN THE CITY OF IRECÊ-BA

ABSTRACT: In order to ensure the efficiency of a drug, ANVISA has established standards regulating good quality control practices in the pharmaceutical industry, so that it can prove and meet the principles of purity, efficacy, activity and safety. Ibuprofen is part of the list of Non-Prescription Medicines and is included in the National List of Essential Medicines established by the Federal Government and can be easily found in pharmacies throughout Brazil. Classified in the category of non-steroidal anti-inflammatory drugs, it has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties and is recommended for adult and pediatric use, making it one of the most consumed drugs in the world, with around 30 million consumers. The aim of this study was to investigate the quality of Ibuprofen tablets and capsules sold in a school pharmacy in the city of Irecê-Bahia. Three brands of ibuprofen tablets and soft capsules were purchased and their qualities were assessed using *in vitro* tests according to the Brazilian Pharmacopoeia 6th ed. The samples analyzed were within specifications for all physicochemical tests. The results showed that all the brands had good drug release at the absorption site and may have good bioavailability. However, the dosage test for the capsules was lower than specified, suggesting interference in the way the samples were prepared and not in the chromatographic analysis. Therefore, it can be concluded that the ibuprofen tablets sold at the school pharmacy in the city of Irecê-BA, despite showing slight variations in their physicochemical qualities, may be pharmaceutically equivalent.

KEYWORDS: Pharmaceutical equivalence; quality control; anti-inflammatory drugs; reference, similar and generic drugs.

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é caracterizado como resultado passivo de uma injúria tecidual, o qual é sucessivo a produção de mediadores, que provocam alterações bioquímicas, celulares e vasculares a fim de restaurar a homeostase. Este processo é iniciado por uma fase aguda e quando o estímulo agressor persiste, o processo torna-se crônico e adquire características diferentes, orquestrado pelas respostas humoral e celular de alta especificidade e memória imunológica (Freitas *et al.*, 2019).

A inflamação é caracterizada por quatro sinais clínicos característicos, tais como, o edema, a vermelhidão, o calor e a dor, os quais são provocados pela ação dos mediadores nos tecidos locais. Entretanto, quando a inflamação adquire uma evolução sistêmica e crônica, observa-se outro sinal específico do processo inflamatório, a perda de função (Silva, Mendonça, Partata, 2014).

Neste sentido, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre as classes de medicamentos mais utilizadas pela população e apresentam características anti-inflamatórias, analgésicas e antitérmicas, sendo úteis para o controle da dor aguda leve e diminuição da febre (Ferreira *et al.*, 2019).

Dentre os diversos medicamentos da classe dos AINEs, o ibuprofeno é um fármaco extensamente utilizado por diversos pacientes. Ele age inibindo a enzima ciclooxigenase e a síntese de prostaglandinas, moléculas endógenas relacionadas com a inflamação (Oliveira e Campos, 2017). É recomendado para uso adulto e pediátrico, tornando-se um dos medicamentos mais consumidos no mundo, totalizando cerca de 30 milhões de consumidores. Quando comparado com outros medicamentos da mesma classe, nota-se que o ibuprofeno apresenta menos reações adversas, por esse motivo, é o fármaco de primeira escolha entre os AINEs (Gondim *et al.*, 2017).

Para assegurar o padrão de qualidade de fabricação do ibuprofeno, se faz necessário passar por alguns testes de qualidade a fim de comprovar e atender os requisitos de pureza, eficácia, atividade e segurança (Silva, Rodrigues, Freitas, Pinto, 2014; Souza, Da Silva, 2014). Além disso, diariamente, os profissionais de saúde são confrontados com o problema de substituição genérica, influenciado por fatores como o custo, eficácia, embalagem estética, etc. Assim, o farmacêutico comunitário enfrenta o problema de fazer a escolha certa de selecionar a marca mais eficaz para dispensar ao paciente (dos Souza e Monteiro, 2018).

Portanto, é necessário avaliar rotineiramente a qualidade farmacêutica dos medicamentos disponibilizados no mercado. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi investigar a qualidade de comprimidos e cápsulas de Ibuprofeno comercializados em uma farmácia escola no município de Irecê-Bahia, a fim de contribuir com o aumento da garantia e segurança do ibuprofeno em suas formas genéricas, similares e de referência.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo e local de estudo

O presente estudo refere-se a uma pesquisa experimental de caráter exploratório de natureza quantitativa. A pesquisa foi realizada no município de Irecê-BA, que fica localizado a 479,9 km da capital baiana, Salvador, inserido no semiárido baiano, tendo a caatinga como bioma predominante.

Amostragem

A aquisição dos comprimidos e cápsulas de distintas marcas com concentrações de 400 e 600mg de Ibuprofeno foi realizada por meio da compra sem receita médica, por se tratar de um MIP (medicamento isento de prescrição), em uma Farmácia Escola da Cidade de Irecê – BA. As amostras foram levadas ao Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia da Faculdade Irecê (FAI) e para o Laboratório de Análises Farmacêuticas e Alimentícias (LAFA) da Faculdade Federal de Alagoas (UFAL).

Foram analisados comprimidos e cápsulas do mesmo lote de cada tipo de Ibuprofeno dispostas no mercado, os quais foram nomeados como de referência (ético), e similar. Os fármacos manipulados foram nomeados como RCP, SCP1, SCP2, RCAP, SCAP1, SCAP2, descritos na tabela 1.

Para a realização dos testes, foram utilizados 219 comprimidos de Ibuprofeno. Nos ensaios para avaliação da qualidade dos aspectos físicos desses comprimidos foram realizados testes indutivos descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

MÉTODOS

Aspectos visuais

Os comprimidos e cápsulas foram analisados quanto à forma geométrica, uniformidade de coloração, comprimidos faltantes, quebrados ou trincados, legibilidade na embalagem e qualquer outra alteração aparente (Bianchi e de Souza, 2012).

Identificação da amostra	Nome comercial	Laboratório	Lote	Validade	Tipo de revestimento
RCP	Alivium 600mg	Mantecorp Farmasa	B22A2680	01/24	Revestido com película
SCP1	Ibupril 600mg	Teuto	58368868	09/24	Não revestido
SCP2	Buprovil 600mg	Multilab	2Z5042	08/24	Revestido com película
RCAP	Alivium 400mg	Matecorp Farmasa	B22B1213	11/23	Não revestido
SCAP1	Buscofen 400mg	Brainfarma	B22K1994	05/24	Não revestido
SCAP2	Ibupril 400mg	Teuto	6029138	03/24	Não revestido

Tabela 1. Identificação dos comprimidos e cápsulas moles de Ibuprofeno

Fonte: Própria, 2023.

Determinação de peso médio

Foram utilizados 20 comprimidos e cápsulas para cada marca ou amostra analisada e pesados individualmente para determinar o peso médio, com auxílio de uma balança analítica da marca BEL Engineering. Em seguida, realizou-se o cálculo do peso médio efetuado através da média aritmética dos pesos obtidos (Equação 1) e também calculou o Desvio Padrão (DP), descrito por Gil e Machado, 2010.

$$\text{Equação 1: } PM = \Sigma P/n$$

Onde, PM é peso médio, ΣP é somatório dos pesos individuais e n é quantidade de amostra pesada.

Deve tolerar-se, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 2, em relação ao peso médio, porém, nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Formas Farmacêuticas em dose unitária	Peso médio	Limites de variação
Comprimidos não revestidos ou revestido com filme	80mg ou menos	±10,0%
Comprimidos efervescentes	Mais que 80mg	± 7,5%
Comprimidos sublinguais	Menos que 250mg	± 5,0%
Comprimidos vaginais e pastilhas	250mg ou mais	±10,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	Menos que 300mg 300mg ou mais	± 7,5%

Tabela 2. Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Fonte: (Brasil, 2019).

TESTE DE DUREZA

O teste foi realizado com 10 comprimidos para cada marca ou amostra analisada, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos foram testados, individualmente, na qual foram submetidos a ação de um durômetro portátil da marca Ethiktechnology obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). Os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos nas determinações. O resultado do teste é informativo¹¹.

TESTE DE FRIABILIDADE

Para realização do teste foram pesados 20 comprimidos para cada marca ou amostra analisada com peso médio igual ou inferior a 0,65 g. No entanto, para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g, utilizou 10 comprimidos. Foram introduzidos no aparelho friabilômetro da marca Ethiktechnology, com a velocidade de 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, foi removido qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesado novamente. Para obtenção do resultado final, a friabilidade foi calculada pela diferença entre o peso inicial e o final, medida através da porcentagem de pó perdido (Equação 2). A porcentagem de perda máxima é considerada aceitável menor ou igual a 1,5% (Brasil, 2019).

$$\text{Equação 2: } F (\%) = \frac{P_i - P_f}{P_i} \times 100$$

TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Foram utilizados seis comprimidos para cada marca ou amostra analisada no teste. Um comprimido foi colocado em cada um dos seis tubos da cesta, um disco foi adicionado a cada tubo e o aparelho de desintegração de marca Ethiktechnology, foi acionado, utilizando água mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão, a menos que outro líquido seja especificado na monografia do medicamento. Ao final do intervalo de tempo especificado, cessou o movimento da cesta e observou o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos deverão estar completamente desintegrados. Se os comprimidos não se desintegrarem devido à aderência aos discos, repetirá o teste com seis outros comprimidos, omitindo os discos. Ao final do teste, todos os comprimidos deverão estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos, a menos que indicado de maneira diferente na monografia individual. Da mesma forma foi realizado para as cápsulas dura e mole (Brasil, 2019).

DISSOLUÇÃO

O método de dissolução foi realizado nos comprimidos e cápsulas gelatinosas utilizando um aparelho dissolutor, de marca Agilent Technologies® 708-DS do Laboratório de Análises Farmacêuticas e Alimentícias (LAFA) da Faculdade Federal de Alagoas (UFAL). Foram adicionados nas cubas 900 ml de tampão fosfato (pH 7,2) como meio de dissolução. A temperatura do meio foi mantida a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando-se pás (aparato II) como dispositivo de agitação a 50 rpm (Eraga, Arhewoh, Chibuogwu, Iwuagwu, 2015). Adicionou-se um comprimido ou cápsula em cada recipiente, iniciando-se a agitação do meio, e depois de decorridos 30 minutos foram retiradas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução e em seguida foram filtradas.

Um mL do filtrado foi pipetado em um balão volumétrico de 20 mL e completou o volume com o meio de dissolução para preparar soluções na concentração de 20 mg/mL (0,002% (p/v)). A concentração de IFA foi determinada usando um espectrofotômetro UV/Vis ajustado para 264 nm comparando as leituras obtidas com a da solução de ibuprofeno SQR na mesma concentração. A porcentagem de ibuprofeno liberada foi calculada usando as equações abaixo. Um mínimo de determinações triplicadas foi realizado para cada marca e o os resultados foram relatados como média \pm DP.

Equações:

$$(1) [\text{I}]\mu\text{g/mL} = \left(\frac{\text{Abs amostra}}{\text{Abs padrão}}\right) \times [\text{I}] \text{ padrão}$$

$$(2) \% \text{ liberação} = \left(\frac{[\text{I}] \text{ amostra}}{[\text{I}] \text{ padrão}}\right) \times 100$$

DOSEAMENTO POR CLAE-DAD

Preparo da curva padrão

O padrão secundário analítico de referência do Ibuprofeno foi cedido gentilmente pelo LAFA com alto grau de pureza (98%). O pó de ibuprofeno puro (100 mg) foi pesado em um balão volumétrico de 10 mL contendo cerca de 7 mL de metanol grau HPLC e sonicado por 20 min. A solução resultante (solução estoque - 10 mg/mL) foi deixada em repouso e completada o volume. Uma alíquota de 5mL da solução foi diluída para 100mL para obter uma concentração de 80mg/mL.

A curva de calibração foi construída utilizando-se os padrões com as seguintes concentrações: 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1 e 1,2 mg/L. No preparo das soluções pipetou-se volumes da solução estoque, conforme mostra a tabela 3, usando pipeta automática e com cuidado completou-se o volume do balão volumétrico de 10 ml com a fase móvel (metanol: água: ácido ortofosfórico (750:247:3)). As soluções foram injetadas no HPLC.

Curva padrão ibuprofeno						
Solução padrão estoque	3,5 mL	4,0 mL	4,5 mL	5,0 mL	5,5 mL	6,0 mL
Concentração final	0,7 mg/mL	0,8 mg/mL	0,9 mg/mL	1,0 mg/mL	1,1 mg/mL	1,2 mg/mL

Tabela 3. Concentração da curva padrão de ibuprofeno.

Fonte: Própria, 2023.

PREPARO DAS AMOSTRAS

Foram pesados e triturados aleatoriamente 20 comprimidos de ibuprofeno de cada marca. Uma quantidade de comprimidos em pó contendo 100 mg de ibuprofeno foi pesada e transferido para um balão volumétrico de 100 mL. Cerca de 70 mL da fase móvel foi adicionado e sonicado por 30 min. Após dissolução o volume foi completado com a fase móvel. Esta mistura foi então centrifugada por 15 min a 10.000 rpm. O líquido sobrenadante foi usado como solução de amostra a 1mg/mL. As amostras foram filtradas através de filtro de PVDF de 0,22 µm para um vial e injetadas no cromatógrafo.

Para as cápsulas de gelatina mole, foi necessário realizar uma digestão de cada cápsula na fase móvel sob sonicação e aquecimento até completa desintegração e dissolução do conteúdo (Wheate *et al.*, 2017). Após a solubilização foi transferido para um balão volumétrico e o volume foi completado com a fase móvel para obtenção de uma solução a 40mg/mL. Em seguida, transferiu um volume desta solução para preparar a solução amostra a 1mg/mL. As amostras foram filtradas através de filtro de PVDF de 0,22 µm para um vial e injetadas no cromatógrafo.

Para avaliar o teor dos comprimidos e cápsulas de ibuprofeno foi utilizada a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência, essa técnica foi empregada por ser reprodutiva e confiável, bem como por possibilitar a análise em curto tempo, o equipamento utilizado foi um cromatógrafo líquido de alta eficiência do fabricante SHIMADZU, composta por uma bomba de lata pressão incorporadas com um degaseificador de solvente, injetor, forno de coluna e um detector de arranjo de diodos. Os parâmetros do método (adaptado da Farmacopeia Brasileira IV ed.) estão dispostos no quadro 1 abaixo.

Detector	UV-DAD
Comprimento de onda	264 nm
Coluna de fase reversa	C18 (250mm X 4,6mm; 5µm)
Fluxo	0,4 mL/min (isocrático)
Fase móvel	metanol: água: ácido ortofosfórico (750:247:3)
Temperatura	30°C
Tempo de corrida	20 min
Volume de injeção	2mL

Quadro 1. Parâmetros instrumentais do CLAE-DAD.

Fonte: Própria, 2023.

ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram registrados em tabela, comparando os resultados das amostras analisadas, suas porcentagens, usando coeficiente de variação e desvio padrão.

RESULTADOS

Aspectos Visuais

Foi realizada análise visual quanto ao estado dos comprimidos e cápsulas. A figura 1, mostra os aspectos visuais dos comprimidos e cápsulas analisadas. Sendo assim, observa-se o formato oblongo dos comprimidos, a presença de sulco apenas na amostra SCP1, no entanto, todos os comprimidos apresentaram integridade, superfície homogênea, lisa e brilhante, coloração branca e visualmente não apresentavam nenhum defeito como falhas, fissuras e contaminação.

Ademais, a tabela 1 apresenta que das 3 marcas de comprimidos analisadas, duas eram revestidos com película ou filme. Resultados semelhantes foram encontrados por Eichie e colaboradores (2009) que mostrou das dezenove marcas examinadas de comprimidos de ibuprofeno dispensados na Nigéria, dez eram revestidas com açúcar; seis eram filme revestidos, enquanto três não revestidos. Além disso, todos os comprimidos, independentemente do seu tipo de revestimento, eram lisos ou brilhantes. Segundo eles, os revestimentos são incluídos para proteger o ibuprofeno da fotodegradação, bem como adicionar apelo estético ao produto.

Todas as cápsulas apresentaram formato ovóide, tamanho e coloração uniformes, sendo a amostra SCAP1 de coloração alaranjada e as amostras SCAP2 e RCAP avermelhadas. Portanto, todas as amostras estavam em conformidade, sem apresentar deformidades.

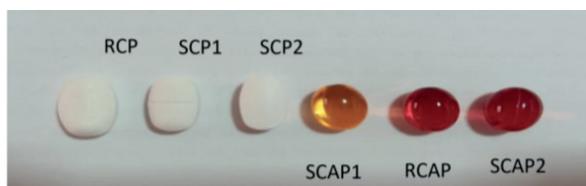


Figura 1. Aspectos visuais das diferentes amostras.

Fonte: Própria, 2023.

Peso Médio

O peso médio dos comprimidos e cápsulas de Ibuprofeno estão apresentados na tabela 4. Verificou-se que o peso médio dos diferentes comprimidos de ibuprofeno das marcas analisadas variaram de $0,8669\text{g} \pm 0,006$ (SCP1) a $0,9579\text{g} \pm 0,009$ (RCP). Essa variação se deve a etapa de produção dos comprimidos e pode indicar o uso de excipientes diferentes com pesos diferentes (Pereira, 2020). Para as cápsulas verificou-se que o peso médio variou de $0,9229\text{g} \pm 0,020$ (SCAP2) a $0,9902\text{g} \pm 0,009$ (RCAP).

Sendo assim, de acordo com o peso médio obtido para as amostras analisadas, todos os lotes de medicamentos se encontravam dentro da especificação, apresentando desvio padrão relativo menor que 1,5%.

AMOSTRAS	MENOR PESO	MAIOR PESO	MÉDIA	DPR (%)
RCP	0,9446g	0,9723g	0,9579g	0,985
SCP 1	0,8579g	0,8777g	0,8681g	0,705
SCP 2	0,8550g	0,8791g	0,8669g	0,806
RCAP	0,9076g	0,9043g	0,9229g	0,936
SCAP1	0,9664g	1,0023g	0,9902g	1,096
SCAP2	0,8870g	0,9433g	0,9255g	2,169

Tabela 4. Teste de peso médio dos comprimidos 600mg e cápsulas moles 400mg de Ibuprofeno.

Fonte: Própria, 2023. *DPR (Desvio Padrão Relativo)

Além disso, o peso dos comprimidos foi adequado quando comparado com o peso do ingrediente ativo (600mg) já que a formulação apresentou um peso médio de 897 mg. Isto implica a não utilização excessiva de excipientes.

O teste de uniformidade de peso das amostras também não indicou diferenças significativas nos pesos dos comprimidos e cápsulas das diferentes marcas, portanto estão em conformidade com a especificação da Farmacopeia Brasileira 6^aed, ou seja, não mais que dois dos comprimidos e/ou cápsulas individuais devem se desviar do peso médio em mais de $\pm 5\%$ a $7,5\%$, que é permitido para comprimidos revestidos com ou sem filme (250mg ou mais) e cápsulas moles (300mg ou mais) respectivamente. O que prova que as marcas analisadas que estão disponíveis na farmácia escola de Irecê passaram no teste oficial de variação de peso.

Resultado semelhante foi observado por Alsaifi e colaboradores (2018) que avaliaram 5 marcas de comprimidos de ibuprofeno comercializados no Iêmen e obtiveram as 5 marcas analisadas dentro da variação legal do peso médio.

Dureza

A dureza dos comprimidos de Ibuprofeno estão representados na tabela 5. Segundo a Farmacopeia Brasileira, o teste de dureza é considerado informativo. Neste estudo, os comprimidos avaliados obtiveram uma variação de 5,97 Kgf a 8,69 Kgf.

AMOSTRAS	MENOR VALOR	MAIOR VALOR	MÉDIA (Kgf)
RCP	4,5	10	7,48
SCP 1	2,4	16,6	8,69
SCP 2	3,7	8,8	5,97

Tabela 5. Teste de dureza de comprimidos 600mg de Ibuprofeno.

Fonte: Própria, 2013.

Um estudo realizado por Floriano e colaboradores (2022) foram analisados comprimidos de ibuprofeno 600 mg (referência, genérico e similar) comercializados no município de Fortaleza, no Estado do Ceará, e os valores de dureza dos comprimidos avaliados tiveram uma variação de 136,02 N a 215,07 N. Apesar da grande variação nos valores das forças necessárias para ruptura dos comprimidos em comparação com o presente estudo, a Farmacopeia Brasileira (6º ed) não exige valor mínimo recomendado.

Friabilidade

Os resultados do teste de friabilidade estão descritos na tabela 6. Para a Farmacopeia Brasileira, os testes de resistência mecânica, tais como friabilidade e dureza são considerados oficiais. O teste de friabilidade é feito somente em comprimidos não revestidos e permite determinar a resistência dos comprimidos a impactos mecânicos, analisando sua integralidade em uma possível queda (Costa, 2016). Apesar de duas marcas dos comprimidos de ibuprofeno analisados no presente estudo serem revestidos, o teste foi realizado a título de investigação.

AMOSTRA	INICIAL	FINAL	VARIAÇÃO	PERDA DE MASSA (%)
RCP	0,9594g	0,9587g	0,0007g	0,07%
SCP1	0,8628g	0,8605g	0,0023g	0,27%
SCP2	0,8671g	0,8664g	0,0007g	0,08%

Tabela 6. Teste de Friabilidade dos comprimidos de ibuprofeno 600mg revestidos e não revestidos.

Fonte: Própria, 2023.

Nenhum dos comprimidos avaliados ao final do teste, ficou quebrado, lascado, rachado ou partido, houve uma perda de massa variando de 0,07% a 0,77% entre as amostras testadas. Pode-se observar que todas as amostras estão dentro das especificações recomendadas, pois apresentaram perda de massa inferior a 1,5%.

Em estudo realizado por Gwazima e colaboradores (2017) foram testados comprimidos de ibuprofeno comercializados no mercado formal e informal de Zimbábue e todos os lotes testados tiveram friabilidade de menos 0,1 %. Isto pode ser atribuído ao revestimento de película que protege o comprimido contra abrasão. Fato esse que pode ser observado no presente estudo, onde o comprimido não revestido (SCP1) perdeu mais massa durante teste de friabilidade.

Desintegração

A tabela 7 apresenta os resultados do teste de desintegração. Os resultados do tempo de desintegração em minutos dos comprimidos de ibuprofeno variaram de 23 min (RCP) a 27 min (SCP1). Para as cápsulas os tempos de desintegração variaram de 20 min (RCAP) a 24 min (SCAP2).

No teste de desintegração das cápsulas moles, já era de se esperar a rápida desintegração das mesmas em comparação com os comprimidos, uma vez que a velocidade de desintegração e dissolução de cápsulas de gelatina é maior que formas farmacêuticas sólidas comprimidas (Ansel, Popovich, Allen, 2000). Sendo assim, todas as amostras foram desintegradas no tempo estimado na Farmacopeia Brasileira 6ª edição, que preconiza para comprimidos não revestidos, revestidos com filme e cápsulas moles um tempo de desintegração em até 30 minutos.

Resultados semelhantes foram encontrados por Shraim e colaboradores (2018) quando analisaram comprimidos e cápsulas moles de ibuprofeno comercializados no mercado Palestino. Com base no perfil de liberação obtido para as três marcas de cápsulas moles, os tempos de desintegração para esses produtos variaram entre 15 e 20 minutos.

AMOSTRA	TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO
RCP	23 minutos
SCP 1	27 minutos
SCP 2	25 minutos
RCAP	20 minutos
SCAP 1	22 minutos
SCAP 2	24 minutos

Tabela 7. Tempo de desintegração dos comprimidos 600mg e cápsulas moles 400mg de Ibuprofeno.

Fonte: Própria, 2023.

Foi possível observar também que a dureza do comprimido similar (SCP 1) foi maior, então o tempo necessário para desintegrar é maior (ou seja, 27 minutos) em comparação com o medicamento de referência (RCP 23 min). Essa diferença no tempo de desintegração explica-se pelo uso de quantidades, tipos e método de incorporação desintegrantes e outros excipientes como aglutinantes e lubrificantes pelos fabricantes, que pode afetar a rápida liberação do fármaco na solução (Eichie, Arhewoh, Ezeobi, 2009). Outro possível fator é o armazenamento inadequado sob alta umidade relativa, por exemplo, ou alta temperatura que interfere na propriedade do desintegrador e ligantes (Valasco, Munoz-Ruiz, Monedero, Jimenez-Castellanos, 1995).

Resultados semelhantes foram observados por Londhe e colaboradores (2013), os quais avaliaram os padrões de qualidade de diferentes marcas de comprimido de ibuprofeno 400mg do mercado local, Mumbai, Índia. E, todos os lotes apresentam desintegração em não mais de 30 minutos (revestido com filme).

Dissolução

Os valores médios de dissolução das diferentes marcas de comprimidos e cápsulas de Ibuprofeno testados são mostrados graficamente na figura 2. O teor de dissolução dos comprimidos testados em 30 minutos variou de 87,16% \pm 7,23% (RCP2) a 91,99% \pm 9,63% (RCP). A Farmacopeia Brasileira 6^a ed. (FB VI) afirmou que não menos de 60% da quantidade rotulada de ibuprofeno deve ser liberada em 30 minutos. No entanto, todas as marcas de Ibuprofeno comprimidos mostraram que mais de 80% da quantidade rotulada de ibuprofeno foi liberada após 30min. Assim, todas as marcas de comprimidos de ibuprofeno revestidos ou não atenderam às especificações da FB VI.

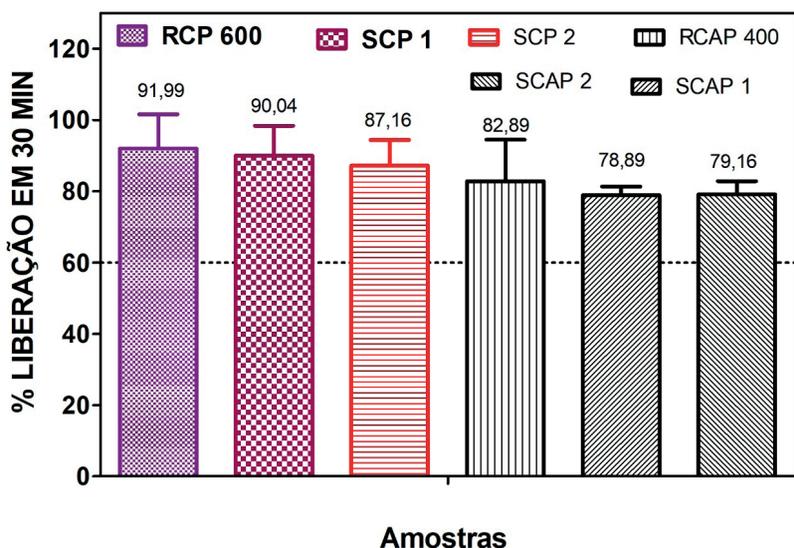


Figura 2: Porcentagem de liberação em 30 minutos dos comprimidos 600mg e cápsulas moles 400mg de ibuprofeno.

Foi possível observar que o comprimido similar SCP 1 não revestido apresentou uma taxa de liberação de 90,04% de ibuprofeno, muito próximo ao valor da taxa de liberação do medicamento de referência (91,99%). No entanto, esta mesma marca similar apresentou a dureza mais alta dos comprimidos e elevado tempo de desintegração.

Dessa maneira, conforme também observado por Alsaifi e colaboradores (2018), embora todas as marcas não revestidas de comprimidos de ibuprofeno tenham dureza alta, eles ainda exibiram parâmetros de controle de qualidade muito bons como perfil de dissolução, tempo de desintegração e determinação do conteúdo. Isso indica que o teste de dureza não é um fator crítico parâmetro de controle de qualidade.

Resultados semelhantes foram observados por Nessa e colaboradores (2021) que realizaram um estudo de equivalência de comprimidos de ibuprofeno disponíveis comercialmente no mercado dos Emirados Árabes. Três marcas locais e seis importadas de comprimidos de ibuprofeno foram incluídas neste estudo. Os perfis de dissolução dos oito produtos de teste foram comparados com um produto de referência (Suíça). Os produtos liberaram cerca de 92,44%–110,63% de ibuprofeno em 60 minutos, exceto um produto importado que liberou apenas 12,51% do fármaco.

De igual modo, o teor de dissolução das cápsulas moles 400mg testadas em 30 minutos variou de 79,16 % \pm 3,71 (SCAP2) a 82,89% \pm 11,62 (RCAP) atendendo também aos critérios da FB VI. Vale salientar que, estas cápsulas apresentaram rápida desintegração (quando comparado aos comprimidos) liberando rapidamente seu conteúdo (fármaco) que já se encontrava disperso ou solúvel em líquidos não aquosos. Desse modo, a porcentagem de liberação do fármaco salta de zero ou baixa liberação para mais de 60% (Shraim et al., 2018). Isso significa dizer que, em uma dose menor (400mg), quando comparado aos comprimidos de 600mg, as cápsulas moles foram capazes de liberar em média 80% de ibuprofeno em 30 minutos.

Nesse sentido, Jenabian e colaboradores (2011) realizaram um estudo com 75 pacientes com periodontite crônica e avaliaram o controle da dor tratando-os com dois tipos disponíveis de ibuprofeno, cápsulas moles e comprimidos de 800mg. Sendo assim, foi possível observar que houve uma diferença significativa após 30 min e 1h no score de dor entre os grupos tratados. Eles concluíram que as cápsulas de gelatina mole de ibuprofeno foram adequadas para manejo da dor durante o procedimento em pacientes com periodontite devido ao rápido início de ação relatado e menos intolerância gastrointestinal.

DOSEAMENTO POR CLAE-DAD

A partir do que pode ser observado na figura 3, a curva de calibração do ibuprofeno apresenta uma boa faixa de linearidade, reproduzindo valores de coeficiente de regressão linear $R^2 = 0,9929$, que está de acordo com o valor preconizado pela Resolução nº 166/2017, de coeficiente de correlação igual ou superior a 0,99.

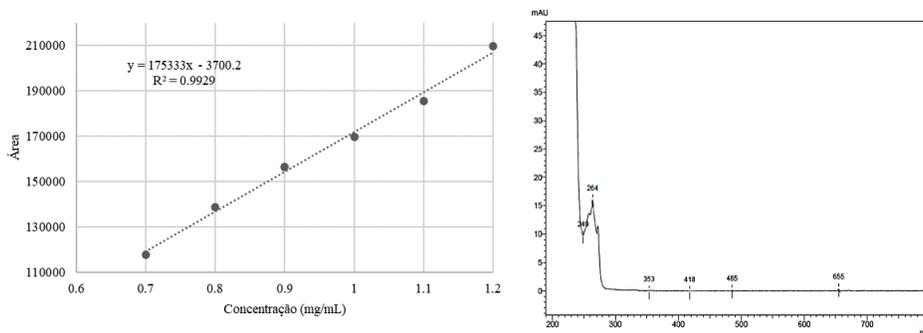


Figura 3. Curva de calibração do padrão de ibuprofeno por CLAE-DAD e o espectro de UV-VIS.

Fonte: Própria, 2023.

O padrão de ibuprofeno exibiu máximo de absorção de UV em 264 nm e foi usado para identificação de ibuprofeno presente nas amostras. O tempo de retenção do ibuprofeno padrão foi de $11,8172 \pm 0,007085$ minutos ($n = 5$) com 0,06% CV. Os tempos de retenção do ibuprofeno das marcas estudadas são mostrados na Figura 4.

A curva de calibração do ibuprofeno com a equação de regressão $y = 175333x + 3700,2$ ($R^2 = 0,9929$) foi utilizado para análise quantitativa do ibuprofeno presente nos comprimidos e cápsulas de cada marca. Os resultados estão expressos na Tabela 8. A FB VI estipula um teor de 90% a 110% do fármaco ativo. Sendo assim, pode-se observar que enquanto as marcas das cápsulas falharam neste requisito todas as marcas de comprimidos atenderam a essa especificação.

Amostras	Concentração (mg/mL)	Teor (%)	Situação
RCP	0,990	98,97	Aprovado
SCP1	1,039	103,87	Aprovado
SCP2	0,994	99,37	Aprovado
RCAP	0,871	87,15	Reprovado
SCAP1	0,767	76,69	Reprovado
SCAP2	0,794	79,37	Reprovado

Tabela 8: Resultados obtidos da concentração (mg/mL) e do teor (%) de ibuprofeno em comprimidos 600 mg e cápsulas moles 400mg por CLAE-DAD.

Fonte: Própria, 2023.

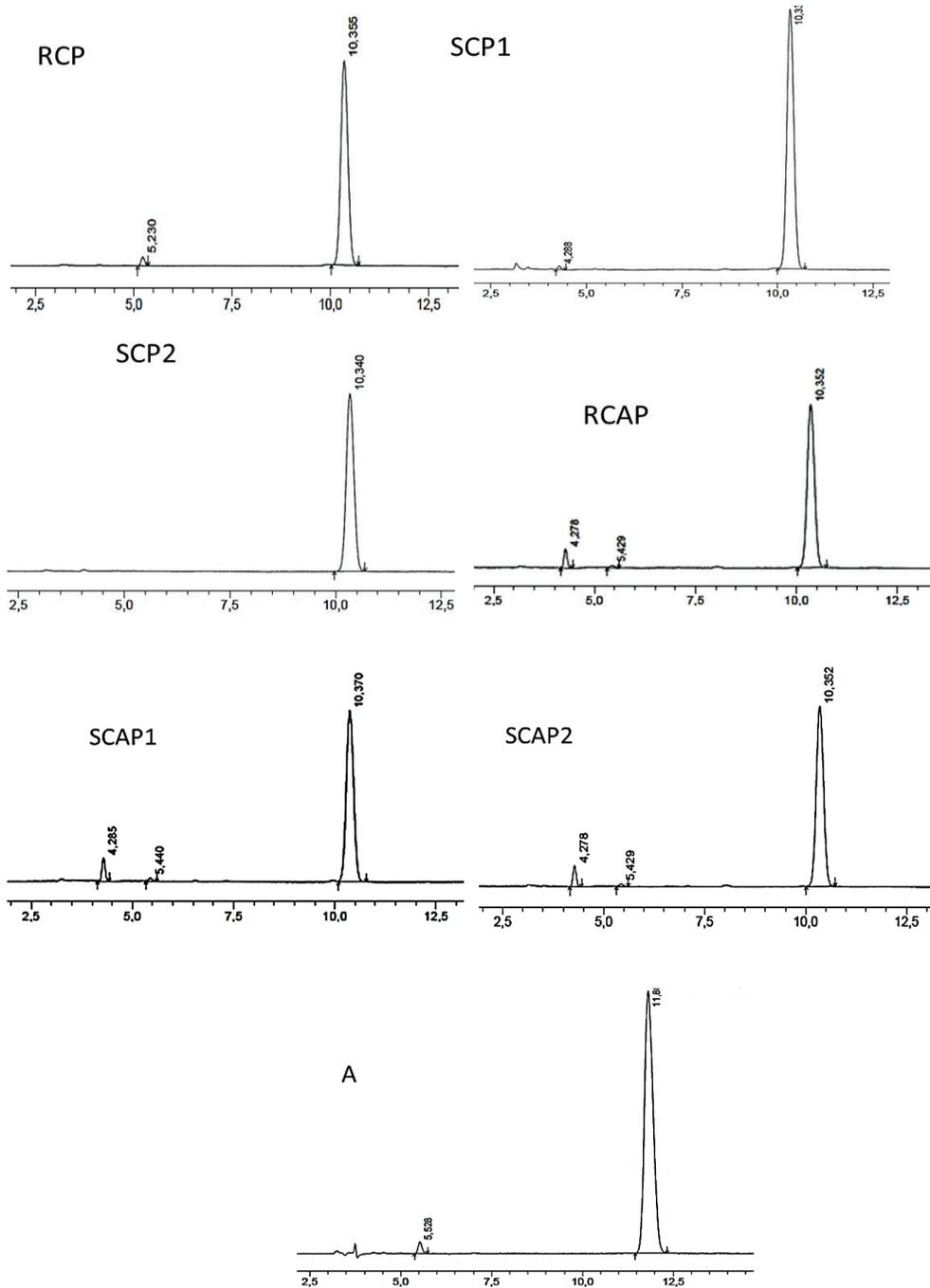


Figura 4: Cromatogramas do ibuprofeno padrão e dos comprimidos 600mg e cápsulas moles 400mg (1mg/mL).

Nos resultados gerais da análise quantitativa dos produtos de ibuprofeno, a % de conteúdo de ibuprofeno diminuiu na ordem de SCP1 > SCP2 > RCAP > SCAP2 > SCAP1. Desse modo, destaca-se que os comprimidos similares apresentaram os maiores valores de teor quando comparados com o medicamento de referência. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os valores médios dos teores dos comprimidos.

Resultado semelhante foi observado por Nessa e colaboradores (2021), que a maior concentração (107,58%) foi registrada no IBU-8, produto da Suíça, e a menor concentração (97,46%) foi em IBU-9, um produto dos Emirados Árabes Unidos.

Nesse viés, ainda, Eragra e colaboradores (2015) investigaram a equivalência farmacêutica de dez marcas de comprimidos de ibuprofeno (400 mg) adquiridos em farmácias na cidade de Benin, Nigéria. Foi observado que duas marcas falharam no requisito do doseamento por UV, porém todas as marcas atenderam a essa especificação no método de ensaio HPLC. Os comprimidos de ibuprofeno (400 mg) comercializados na cidade de Benin, Nigéria, variaram em qualidade farmacêutica.

A Figura 4 mostra os perfis de cromatográficos do ibuprofeno padrão e das formas farmacêuticas analisadas. Dois picos apareceram no perfil padrão de ibuprofeno (Figuras 4A), da mesma forma, os perfis das amostras de ibuprofeno das diferentes marcas também apresentaram mais de um pico. Por se tratar de um padrão secundário (obtido da recristalização de um comprimido de ibuprofeno), Gwazima e colaboradores (2017) sugerem que os dois picos detectados nas amostras podem ter sido de excipientes que são solúveis na fase móvel, impurezas (tanto intencionais como APIs não declarados) ou produtos de degradação.

No que diz respeito às cápsulas moles, Mendes e colaboradores (2021) determinaram o teor de ibuprofeno pelo método de titulação com hidróxido de sódio, descrito na Farmacopeia Brasileira, em cápsulas gelatinosas (400mg) disponíveis comercialmente. Os resultados obtidos demonstraram que das 7 amostras analisadas 3 apresentaram o teor de princípio ativo abaixo do limite mínimo, variando entre 74 e 84%, semelhante aos resultados do presente estudo.

No entanto, o método cromatográfico é mais sensível e confiável. A técnica de HPLC é geralmente utilizada para apoiar os resultados pelo UV-Vis. Neste sentido, Roveri e colaboradores (2012) avaliaram por espectrofotometria o teor de ibuprofeno em diferentes formas farmacêuticas. Os resultados mostraram que, com exceção de um lote de cápsulas moles (88%) e de um lote de cápsulas duras manipuladas (78%) os demais apresentaram teor dentro do limite especificado (90 a 110%). Em relação à cápsula mole, além de se observar variação do teor entre os diferentes lotes, ocorreu alta variação em seus CV%, sugerindo interferência provinda do modo de preparo das amostras e não da análise espectrofotométrica.

DISCUSSÃO

Os aspectos visuais analisados comprovaram que a cor, forma, datação e lote encontram-se dentro da anormalidade. Todavia, a literatura preconiza para que os medicamentos genéricos e similares sejam equivalentes farmacêuticos do medicamento referência, poderá apresentar aspectos distintos, desde que estes não alterem a biodisponibilidade do fármaco (Roveri, Faria, Ribeiro-Neto, Silva, 2012).

Entende-se que a determinação do peso médio das formas farmacêuticas é um método importante, pois esse parâmetro permite obter informações de homogeneidade entre as unidades de um mesmo lote, podendo influenciar também no teor de princípios ativos em cada unidade impactando na eficácia do tratamento (Linsbinski, Musis, Machado 2008; Buzzi *et al.*, 2006). Este teste também pode indicar problemas no processo de produção de medicamentos. Sendo assim, a não homogeneidade de peso deve ser ajustada, por exemplo, no processo de compreensão da máquina quando detectado pelo controle de qualidade (Faccim de Brum *et al.*, 2012; Peixoto, Júnior, Santos, Júnior, 2005; Messa, Farinelli, Menegat, 2024).

A dureza permite avaliar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, sendo proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à porosidade. A força é medida em newtons (N) através de durômetro. Os comprimidos devem ser capazes de resistir ao manuseio e transporte na indústria farmacêutica, ao armazenamento nas drogarias, que são o principal sistema de distribuição até a chegada às mãos dos usuários de medicamentos. Para tanto, os processos de fabricação, tais como revestimento, embalagem e estocagem devem considerar problemas que os comprimidos devem ser capazes de suportar. Por essas razões, a resistência mecânica dos comprimidos é de considerável importância. Esse valor serve como um critério segundo o qual pode guiar o produto no desenvolvimento e como uma especificação de controle de qualidade (Bianchi, de Souza, 2012).

No entanto, uma dureza muito baixa pode fazer com que os comprimidos se quebrem e liberem lascas facilmente, podendo influenciar na friabilidade, na uniformidade de doses unitárias e conseqüentemente nos ensaios de desintegração e dissolução, comprometendo sua eficácia (Messa, Farinelli, Menegati, 2014).

A importância do teste de friabilidade é a verificação da resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente. Segundo Peixoto e colaboradores (2005), alta friabilidade pode ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a inaceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras.

Segundo Pereira e colaboradores (2020), para suportar choques mecânicos durante a produção, embalagem, transporte e manuseamento do paciente, os comprimidos devem apresentar dureza e friabilidade adequadas, além disso um comprimido muito duro pode interferir diretamente na sua desintegração e velocidade de dissolução do fármaco, fator que pode prejudicar o paciente e interferir na eficácia terapêutica do medicamento.

Alguns autores consideram a desintegração como um teste que simula o tempo e o percurso que comprimido leva após a ingestão, respeitando o sentido boca, estômago e intestino, ou seja, estabelece o tempo que um comprimido leva para se desintegrar (Gomes, Costa, Campelo, Fernandes, 2020; Mendonça, 2010). Para PEREIRA *et al.*, (2020), a avaliação do tempo de desintegração mostra a reação dos comprimidos no organismo, em específico na sua área de absorção, que ocorre no meio gástrico e intestinal, portanto é necessário levar em consideração que a desintegração precisa acontecer no tempo especificado, pois uma absorção com uma duração maior pode levar a uma eliminação do comprimido ainda na sua forma inicial prejudicando a sua ação terapêutica.

O comprimido precisa desintegrar-se em pequenas partículas, aumentando a superfície de contato com o meio, facilitando sua absorção pelo organismo, isto é, a desintegração de um comprimido está diretamente ligada à sua biodisponibilidade e ação terapêutica (Lourenço, da Silva, Sousa, Fernandes, 2019). Um comprimido que desintegra fora das especificações poderá ser absorvido de forma inadequada e apresentar problemas referentes à biodisponibilidade, não atingindo a concentração sérica necessária para que ocorra a ação farmacológica (de Oliveira, Campos, 2017; Peixoto, Júnior, Santos, Júnior, 2005).

Todos os comprimidos desintegraram dentro do tempo limite especificado e, dessa forma, pressupõe-se que ocorrerá uma dissolução adequada para que os fármacos sejam devidamente absorvidos e para que ocorra a ação farmacológica. O comprimido é considerado desintegrado quando nenhum resíduo permanece na tela da cesta após terminar o tempo, salvos resíduos insolúveis que compõem o revestimento. São consideradas desintegradas as unidades que formarem uma massa pastosa sem núcleo palpável (Brasil, 2019).

As variações no tempo de dissolução para o mesmo fármaco durante os primeiros 30 min de liberação refere-se a muitos fatores. Alguns estão dentro da fabricação de formas farmacêuticas sólidas, como, moagem, mistura e força de compressão, bem como, a presença de excipientes tem efeito significativo na taxa de desintegração e dissolução (Shraim, 2018; Bagade, 2014). No entanto, isso dá a cada produto certas características de dissolução que varia de marca para outra.

O comportamento da dissolução de fármacos tem um efeito significativo em sua atividade farmacológica. Os estudos de dissolução dão uma ideia da quantidade de droga disponível para absorção após administração oral (Costa, 2016). Portanto, isso significa dizer que em 30 minutos uma quantidade suficiente da droga estaria disponível para

absorção para induzir o efeito terapêutico esperado quando administrado. Isso faz com que esse teste se torne uma ferramenta para prever a biodisponibilidade e, em alguns casos, substituir os estudos clínicos para determinar a bioequivalência (Alsaifi A, Alyahacom A, Alkaf A, 2018).

Sendo assim, a partir dos resultados do teste de dissolução observou-se que todas as marcas atendem às especificações da farmacopeia para o teste de dissolução. Os resultados revelaram que todas as marcas apresentam boa liberação do fármaco no local de absorção e podem apresentar boa biodisponibilidade.

Ademais, a literatura destaca duas categorias de medicamentos de baixa qualidade: “counterfeit drug” e “substandard drug”. A primeira refere-se a erros deliberados ou fraude nos excipientes/fármacos utilizados, a segunda abrange os desvios de qualidade sem dolo proposital, não apresentando a qualidade especificada para o produto. O problema encontrado no presente trabalho, em relação ao doseamento das cápsulas, pode se enquadrar na segunda categoria de medicamentos, correspondendo a desvios da qualidade não proposital (Bianchi, de Souza; Melo, Pereira, Andrade, 2019).

Neste sentido, existe a possibilidade de que o desvio da qualidade das cápsulas moles possa estar sendo ocasionado pelo uso de fármacos de má qualidade ou pela degradação do mesmo, ou ainda, pela dificuldade no preparo da amostra como citado por Roveri e colaboradores (2012).

Dessa forma, a forma farmacêutica comprimido foi a que revelou os melhores resultados tanto na determinação do teor quanto na comparação entre os lotes avaliados, estes certamente relacionados à maior facilidade de preparo da amostra para a análise espectrofotométrica como à tecnologia farmacêutica adotada na produção deste medicamento.

O teor dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, uma vez que, o teor do fármaco notificado abaixo ou acima dos valores especificados consiste em comprometimento da terapia e pode colocar em risco a saúde do usuário. Quando o teor está abaixo da especificação, o fármaco poderá não apresentar o efeito terapêutico necessário. Já o teor acima do recomendado, também constitui em risco para a saúde pela possibilidade de ocorrência de efeitos adversos e intoxicações (Melo, Pereira, Andrade, 2019; Krauser *et al.*, 2020). No entanto, as amostras de medicamentos analisadas neste estudo não apresentaram valores de teor acima do especificado.

Portanto, pode-se concluir que os comprimidos de ibuprofeno comercializados na farmácia escola da cidade de Irecê-BA apresentam pequenas variações em suas qualidades físico-químicas, embora possam ser quimicamente equivalentes.

CONCLUSÃO

Os testes feitos através deste estudo exploratório, é de grande importância para atestar a equivalência farmacêutica entre os diversos medicamentos que existem no mercado, de diferentes laboratórios. Como foi visto nas análises feitas a partir dos testes físicos, é possível afirmar que os comprimidos e cápsulas de ibuprofeno comercializados na Cidade de Irecê - Bahia, encontram-se dentro das normas estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira, não foi encontrado nenhuma irregularidade que venha colocar em risco à segurança do paciente ao medicamento.

Os ensaios de qualidade físico-químicos fornecem uma boa indicação se um medicamento foi produzido de forma apropriada, com a utilização das matérias-primas adequadas nas quantidades devidas. É importante destacar que as condições de transporte e armazenagem de um produto também afetam sua estabilidade. Porém, não há como prever os locais e condições em que serão armazenados os medicamentos após serem distribuídos. Assim, é obrigação de qualquer indústria selecionar as melhores embalagens que possibilitem garantir estabilidade nas mais diversas condições.

Contudo, visto a variedade de fármacos comercializados, é imprescindível que o controle de qualidade seja sempre alvo de pesquisa, para que os consumidores, moradores das cidades pesquisadas, obtenha sempre produtos seguros e conseqüentemente, sucesso na terapêutica estabelecida na patologia que o acomete.

REFERÊNCIAS

Alsaifi A, Alyahacom A, Alkaf A. Comparative Evaluation Quality of Different Brands of Ibuprofen 400 mg Tablets available in Yemeni's Market. *Chronicles of Pharmaceutical Science*. 2018;3(1):730-742.

Ansel HC, Popovich NG, Allen JR, LV. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6ª ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Farmacopeia Brasileira*, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019a.

Bagade O, Dhole S, Nemlekar N, Pujari R, Shete A, Kharat P. Assessment on dissolution testing and contrasting models for drugs. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;3(9):865-895.

Bianchi SE, de Souza KCB. Monitoramento do processo de compressão de ibuprofeno utilizando controle estatístico. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 2012;33(2)255-265.

Buzzi V, Rosseto K, Zétola M, Pezzini BR, Bazzo GC. Avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 2006;10(3).

Costa, TM. Identificação dos parâmetros críticos de processos relacionados à velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno por abordagem Quality by Design. 2016. Tese de doutorado.

dos Santos Souza O, Monteiro CMRC. 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. *Revista Multidisciplinar e de Psicologia*. 2018;12(42):1161-1168.

Eichie FE, Arhewoh IM, Ezeobi OC. In-vitro evaluation of the pharmaceutical quality of some ibuprofen tablets dispensed in Nigeria. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;3(10):491-495.

Eraga SO, Arhewoh MI, Chibuogwu RN, Iwuagwu MA. A comparative UV– HPLC analysis of ten brands of ibuprofen tablets. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2015;5(10):880-884.

Faccim de Brum T, Varini Laporta L, da Rosa Pons Júnior F, Gonçalves CA, dos Santos MR. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 2012;33(3).

Ferreira SH, Ferrari LF, Cunha TM, Nascimento PG, Verri-Junior W, Cunha F. Dor inflamatória. Dor: Princípios e prática; 2009.

Floriano TS, de Oliveira YS, de Oliveira CLCG. Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução de Comprimidos de Ibuprofeno Comercializados em Fortaleza. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde*. 2022;6(3):299-307.

Freitas PR, Mendes JWDS, Dias KJDO, Carvalho Filho MAND, Araújo ACJD, Ribeiro Filho J. Abordagens Terapêuticas nas Doenças Inflamatórias: Uma Revisão. *Revista Interfaces*. 2019;7;(2):318-324. DOI: 10.16891/2317-434X.v7.e2.a2019.pp318-324

Gil ES, Machado AA. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

Gomes NDB, Costa CQL, Campelo LSMR, Fernandes FP. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. *Journal of applied pharmaceutical Sciences*. 2020;(7):172-182.

Gondim A, Martins A, Rangel A, Araújo A, Carvalho G, Lima A, Estrela M. Análise quantitativa de ibuprofeno em comprimidos de 600 mg disponíveis comercialmente. *Revista de Saúde da Faciplac*. 2017;4(2), 76-87.

Gwaziwa N N, Dzomba P, Mupa M. A quality control study of ibuprofen tablets available in the formal and informal market in Harare, Zimbabwe. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017;11(16):195-203.

Jenabian N, Naderi E, Moghadamnia AA, Zahedpasha S. Comparison between soft gelatin capsule containing ibuprofen and ibuprofen regular tablet in pain control following scaling and root planing. *International Dental Research*. 2011;1(2): 42-47.

Krauser DC, Horn RC, Bonfanti-Azzolin G, Deuschle RAN, Deuschle VCK. Avaliação da Qualidade de Comprimidos Dispensados em uma Farmácia Pública do Noroeste do Rio Grande do Sul. *Revista Contexto & Saúde*. 2020;20(38):94-100.

Linsbinski LM, Musis CR, Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2008;89(3):214-219.

Londhe V, Desai N. Comparative in vitro analysis of different available brands of ibuprofen tablets in India using statistical parameters. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2013(21):205-8.

Lourenço JV, da Silva JPC, Sousa AKM, Fernandes FP. Avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar. *Aracati-CE.* 2019(6):118-129.

Melo CC, Pereira DBS, Andrade VF. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy.* 2019;1(2):33-39.

Mendes AM, Estrela MAA. Determinação do teor de princípio ativo em cápsulas gelatinosas de ibuprofeno 400 mg disponíveis comercialmente em farmácias. *Recisatec-revista científica saúde e tecnologia-ISSN 2763-8405.* 2021;1(3):1327-1327.

Mendonça CFV. Desenvolvimento e avaliação de revestimento aplicado a cápsulas de gelatina dura gastrorrresistentes em escala magistral. 2010. 101f. Dissertação de mestrado (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Sorocaba. Sorocaba, SP. 2010.

Messa RV, Farinelli BCF, Menegati CFM. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados-MS. *Interbio,* 2014; 8(1):72-78.

Nessa F, Salim R, George S, Khan SA. Pharmaceutical equivalence study of marketed ibuprofen tablets of UAE using a validated RP-HPLC method. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2021;11(11):141-149.

Oliveira VCB de, Campos R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. 2017; 1(11):56-64. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/2402>

Peixoto MM, Júnior ADFS, Santos CAA, Júnior EC. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Infarma.* 2005;16(13-14):69-73.

Pereira GC, Barbosa NA, de Souza VO, de Lima RQ, da Silva MT. Avaliação da qualidade dos comprimidos de ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias. *Brazilian Journal of Technology,* 2020;3(4):160-168.

Roveri FL, Faria LG, Ribeiro-Neto LM, Silva AM. Avaliação da aplicação de método espectrofotométrico para determinação do teor de ibuprofeno em diferentes formas farmacêuticas. *Rev. Bras. Farm.* 2012;93(2):186-190.

Shraim N, Hamawi T, Hummaid S, Adeli BA, Radwan A, Abu Shaikha F. Assessment of Dissolution Performance of Immediate Release Ibuprofen Products: Screening of Products Available on the Palestinian Market. *Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal.* 2018;3(1):5

Silva FJ, Rodrigues MH, Freitas TM, Pinto MV. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg. *Revista Faculdade Montes Belos.* 2014;7(1):151-162.

Silva JM, Mendonça PP, Partata AK. Anti-Inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína.* 2014;7(4):5-15.

Souza FCB, Da Silva MZM. Controle do processo inflamatório na odontologia com anti-inflamatorios não-esteroidais. *Uningá Review.* 2014;20(2):35-42.

Valasco MV, Munoz-Ruiz A, Monedero MC, Jimenez-Castellanos M R. Study of flowability of powders. Effect of the addition of lubricants. *Drug development and industrial pharmacy*. 1995;21(20):2385-2391.

Wheate NJ, Apps MG, Khalifa H, Doughty A, Patel AR. Determining the ibuprofen concentration in liquid-filled gelatin capsules to practice collecting and interpreting experimental data, and evaluating the methods and accuracy of quality testing. *Journal of Chemical Education*. 2017;94(8):1107-1110.