

# AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO POR MEIO DO TESTE PERFIL DE DISSOLUÇÃO

*Evaluation of the pharmaceutical equivalence of ibuprofen tablets by dissolution profile test*

Caroline Caldas<sup>1</sup>  
Fernando Tozze Alves Neves<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduada do Curso de Farmácia

<sup>2</sup>Docente do Curso de Farmácia

CALDAS, Caroline e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019.

## RESUMO

**Introdução:** Em formas farmacêuticas sólidas orais como comprimidos, o perfil de dissolução comparativo representa o principal teste de avaliação da equivalência farmacêutica. **Objetivo:** comparar os perfis de dissolução de comprimidos de ibuprofeno

Recebido em: 15/05/2019

Aceito em: 16/09/2019

600mg nas formas de referência, genérico e similar. **Material e método:** Uma curva de calibração de ibuprofeno foi construída com cinco pontos (2, 3, 5, 10 e 15 ppm) com o objetivo de se obter os coeficientes linear, angular e de correção. A partir disto, foram realizados os ensaios de perfil de dissolução em sextuplicata, segundo parâmetros farmacopéicos com 900 mL de tampão fosfato pH 7,2, cesta como aparato, velocidade de rotação de 150 rpm e amostras coletadas em intervalos de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. As alíquotas obtidas foram filtradas e diluídas para a concentração adequada e analisadas em comprimento de onda de 221 nm, para a determinação da porcentagem de dissolução em cada intervalo de tempo amostrado. **Resultados:** Todos os tipos de medicamentos estavam de acordo com as especificações farmacopeias quanto à porcentagem de dissolução (mínimo 60%) em até 30 minutos. Além disso, segundo os parâmetros da RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, os valores de coeficiente de variação no tempo de 10 minutos não excederam a 10%, indicando assim equivalência farmacêutica entre as amostras avaliadas. **Conclusão:** Com base nos resultados obtidos através dos valores de coeficiente de variação, conclui-se que há equivalência farmacêutica entre as amostras.

**Palavras-chave:** Ibuprofeno. Perfil de dissolução. Comprimidos.

## ABSTRACT

**Introduction:** *in solid oral dosage forms as tablets, the comparative dissolution profile represents the main test for the evaluation of pharmaceutical equivalence.* **Objective:** *compare the dissolution profiles of ibuprofen 600mg tablets in reference, generic and similar forms.* **Material and method:** *a calibration curve of ibuprofen was constructed with five points (2, 3, 5, 10 and 15 ppm) in order to obtain the linear, angular and correction coefficients. From this, dissolution profile assays were carried out in sixfold, according to pharmacopoeial parameters with 900 mL of pH 7.2 phosphate buffer, basket as apparatus, rotation speed of 150 rpm and samples collected at intervals of 5, 10, 15, 20 and 30 minutes. The obtained aliquots were filtered and diluted to the appropriate concentration and analyzed at a wavelength of 221 nm to determine the percent dissolution at each sampled time interval.* **Results:** *all drug types were in accordance with the pharmacopoeial specifications for percent dissolution (minimum 60%) within 30 minutes. In addition,*

CALDAS, Caroline e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019.

CALDAS, Caroline e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019.

*according to the parameters of the RDC nº 31 of August 11, 2010 of the National Agency of Sanitary Surveillance the values of coefficient of variation in the time of 10 minutes did not exceed 10%, thus indicating pharmaceutical equivalence among the evaluated samples. **Conclusion:** based on the results obtained through the coefficient of variation values, it is concluded that there is a pharmaceutical equivalence between the samples.*

**Keywords:** *Ibuprofen. Dissolution Profile. Tablet.*

## INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) reduzem a produção de prostaglandinas ao inibirem a atividade das enzimas ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), afetando as vias da dor de três maneiras diferentes: diminuem a exacerbação da sensibilidade à dor inflamatória, diminuem o recrutamento dos leucócitos e produção de mediadores inflamatórios derivados deles e atravessam a barreira hematoencefálica impedindo a geração de prostaglandinas que atuam como neuromoduladores produtores de dor no corno dorsal da medula espinhal. (GOLAN et al., 2014).

Dentre os AINES, o ibuprofeno é considerado um fármaco derivado do ácido propiônico amplamente prescrito para analgesia, com principal ação anti-inflamatória, mas também apresentando efeito antipirético. Possui a vantagem de ter menos efeitos adversos que outros anti-inflamatórios como a aspirina, por exemplo. (SILVA, 2010).

Além ser um medicamento isento de prescrição, ou seja, que pode ser adquirido livremente nas drogarias em suas diferentes apresentações (genérico, similar ou referência), o ibuprofeno faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e é amplamente utilizado em programas de atenção básica nas unidades públicas de saúde nas formas de comprimido e suspensão oral (BRASIL, 2017).

No contexto histórico, em 1999, com a alteração da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, entra em vigor a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, conhecida como a Lei dos Genéricos, que dispõe sobre os medicamentos em três diferentes apresentações: referência, genérico e similar. Segundo esta norma, o medicamento referência é um produto inovador que obteve registro e que comprovou junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a sua segurança, eficácia e qualidade. Já o genérico deve ser intercambiável

e só pode ser produzido após a expiração ou renúncia da patente do medicamento referência, com comprovada segurança, qualidade e eficácia, sendo designado pela Denominação Comum Brasileira ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional. O medicamento similar, por sua vez, sempre vem identificado por nome comercial ou marca e é produzido com o mesmo princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência, sendo diferente apenas em tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos (BRASIL, 1999).

Para que exista intercambialidade entre estes três tipos de medicamentos citados, faz-se necessária a realização de testes físicos químicos que comprovem a equivalência farmacêutica e também testes clínicos para a bioequivalência. Dentre os testes de equivalência farmacêutica, o perfil de dissolução comparativo é considerado a análise de escolha para a demonstração de como o princípio ativo dentro de uma formulação farmacêutica sólida oral irá apresentar a sua liberação. Sendo assim, este trabalho analisou o perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno de 600 mg nos três tipos de apresentação (referência, genérico e similar).

## MATERIAL E MÉTODOS

Para construção da curva de calibração foram pesados 10 mg do padrão de ibuprofeno e transferido para balão volumétrico de 100 mL, sendo diluído em tampão fosfato pH 7,2, tornando-se a solução estoque para as demais diluições (concentração de 100 ppm). Foram realizadas, a partir desta solução estoque, diluições em triplicata que resultaram nas concentrações 2, 3, 5, 10 e 15 ppm. Tais diluições foram avaliadas em espectrofotômetro, utilizando como branco tampão fosfato pH 7,2 no comprimento de onda de 221 nm. A partir das absorbâncias médias obtidas e por meio da regressão linear obteve-se equação da reta e o valor do coeficiente de correlação (Tabela 1). Com auxílio dos valores de absorbância e da concentração obtidos anteriormente na construção da curva de calibração, foi possível elaborar a apresentação gráfica do resultado (Figura 1).

Para a realização do teste de dissolução, 6 comprimidos foram testados individualmente em 6 cubas de 1000 mL contendo 900 mL de tampão fosfato de sódio pH 7,2, previamente desgaseificado e estabilizado em temperatura de  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Segundo Farmacopeia

CALDAS, Caroline e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019.

CALDAS, Caroline e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019.

Americana (USP 38) o aparato de análise de escolha foi o cesto, e a velocidade de rotação 150 rpm.

Nos intervalos de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos foram retiradas alíquotas de 5 mL da zona média, sem reposição de meio. Estas alíquotas foram filtradas individualmente para tubos de ensaio, sendo que, posteriormente, 2 mL foram transferidos volumetricamente para balão de 100 mL. O volume final do balão volumétrico foi completado com tampão fosfato pH 7,2.

Após a diluição das alíquotas em cada um dos tempos analisados, foram realizadas as leituras em espectrofotômetro no comprimento de onda de 221 nm, utilizando o tampão fosfato pH 7,2 para o ajuste de zero. O cálculo da porcentagem de dissolução dos comprimidos de ibuprofeno 600 mg foi realizado a partir da equação da reta previamente calculada. Segundo a Farmacopeia Americana (USP 38), a porcentagem mínima de tolerância após decorrido tempo de 30 minutos não deve ser inferior a 60%.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para permitir o uso de médias em avaliações de perfil de dissolução comparativo, os coeficientes de variação para os primeiros pontos de coleta não podem exceder 20%. Para os demais pontos, considera-se o máximo de 10%. Tais parâmetros foram observados e respeitados para garantir a confiabilidade desta análise. (Tabela 2).

Comparando com as especificações da Farmacopeia Americana (USP 38), observou-se que os medicamentos referência, genérico e similar de comprimidos de ibuprofeno estão dentro do limite da porcentagem, o qual admite uma tolerância mínima de 60% depois de decorrido o tempo de 30 minutos (Tabela 3).

Em relação ao perfil de dissolução comparativo, observou-se que houve uma diferença significativa nos intervalos de tempo de 5 e 10 minutos, entre as amostras referência, genérico e similar. No intervalo de 15 minutos essa diferença diminuiu e, a partir dos 20 minutos, todas as amostras já apresentaram porcentagens de dissolução acima de 90% e com valores mais próximos (Tabela 4).

Resultados diferentes foram demonstrados por Ferraz (1993), o qual realizou um estudo com oito (8) formulações diferentes de ibuprofeno desenvolvidas em laboratório na concentração de 200 mg. Nos ensaios de dissolução, destas oito (8) formulações, apenas duas não apresentaram porcentagem de dissolução adequada após

30 minutos, principalmente por conta de características, quantidades e tipos de excipientes utilizados durante a formulação. Da mesma forma, Storpirtis et al. (1999) analisando comprimidos comerciais de ibuprofeno nas concentrações de 200 e 600 mg, utilizando duas marcas comerciais de cada concentração, com dois lotes diferentes cada, encontrou diferenças significativas entre as marcas comerciais testadas, sendo que, apenas uma das marcas comerciais apresentou porcentagem de liberação do princípio ativo de acordo com as especificações farmacopéicas.

Já Barros (2010), em uma avaliação com comprimidos de ibuprofeno na concentração de 600 mg, declara que todas as amostras testadas (referência, 1 genérico e 4 similares) apresentaram valores de porcentagem de dissolução dentro dos parâmetros aceitáveis farmacopéicos. Resultados semelhantes foram encontrados neste trabalho, no qual todas as amostras avaliadas estavam de acordo com as especificações farmacopéicas. Assim como Sousa (2011), em um processo de desenvolvimento de uma formulação de comprimidos de ibuprofeno na concentração de 600 mg, observou valores de perfil de dissolução e equivalência farmacêutica de acordo com as especificações farmacopéicas e conforme os parâmetros estabelecidos pela RDC 31/2010.

Segundo Abdou, Hanna e Muhammad (2004), durante a década de 1960, vários estudos demonstraram que a má formulação de comprimidos alterava sua resposta clínica e a biodisponibilidade. Foi demonstrado também que existiam diferenças significativas nas taxas de dissolução do princípio ativo de comprimidos geralmente idênticos, porém, fabricados por diferentes indústrias farmacêuticas. Esses fatos foram cruciais para que as agências reguladoras de medicamentos e autoridades científicas instituíssem o teste de dissolução como exigência legal para a maior parte das formas farmacêuticas sólidas.

Diversos fatores são capazes de exercer influência direta na velocidade de dissolução de fármacos em formas farmacêuticas sólidas, tais como: características físico-químicas do próprio fármaco (solubilidade, polimorfismo, tamanho e forma da partícula); excipientes utilizados na formulação; processo de fabricação. (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007; FERREIRA, 2008).

Outro parâmetro de qualidade importante a ser observado é declarado pela RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 da ANVISA, a qual define como dissolução muito rápida, aquela dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos e dissolução rápida a dissolução média de no mínimo 85% da substância ativa em até 30 minutos. Nesses casos, a resolução considera que se deve

CALDAS, Caroline e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019.

CALDAS, Caroline  
e NEVES, Fernando  
Tozze Alves. Avaliação  
da equivalência  
farmacêutica de  
comprimidos de  
ibuprofeno por meio do  
teste perfil de dissolução.  
*SALUSVITA*, Bauru, v. 38,  
n. 4, p. 977-985, 2019.

comprovar a dissolução muito rápida dos produtos por meio do gráfico da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. Neste o coeficiente de variação no ponto de 15 minutos que não pode exceder 10%. (BRASIL, 2010a).

Baseado no perfil de dissolução observado nas amostras testadas, verificou-se que todas se enquadram na classificação de dissolução muito rápida (Figura 2) e atendem a especificação do coeficiente de variação no ponto de 15 minutos (Tabela 2).

Sendo assim, considera-se que os medicamentos testados referência, genérico e similar, apresentaram valores adequados de equivalência farmacêutica dentro do que estabelece a legislação brasileira quanto ao perfil de dissolução comparativo.

## CONCLUSÃO

Diferentes testes físico químicos de qualidade devem ser realizados para se comprovar a equivalência farmacêutica entre comprimidos. Entretanto, a avaliação do perfil de dissolução comparativo representa o principal ensaio conforme RDC 31/2010, pois apresenta a relação direta entre tempo e porcentagem de dissolução do princípio ativo das amostras analisadas. Sendo assim, as amostras testadas apresentaram-se dentro dos valores normativos para a determinação da equivalência farmacêutica.

## REFERÊNCIAS

- ABDOU, H. M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. Dissolução. In.: GENNARO, A. R. **A ciência e prática da Farmácia**. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- BARROS, B. C. R. **Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ibuprofeno**. 2010. 38f. Trabalho de Conclusão de Curso. (Bacharel em Farmácia) - Universidade do Sagrado Coração. Bauru. 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências**. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Diário Oficial da União n 1, seção 1, 11 fev. 1999
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Diário Oficial da União n 1, seção 1, p. 36-39, 11 fev. 2010.
- BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 210p.
- FERRAZ, H. G. **Comprimidos de ibuprofeno: formulação e avaliação do perfil de dissolução**. 1993. 124f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo. São Paulo. 1993.
- FERREIRA, A. de O. **Guia prático de farmácia magistral**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 1.
- GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- CALDAS, Caroline e NEVES, Fernando Tozze Alves. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno por meio do teste perfil de dissolução. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019.



CALDAS, Caroline  
e NEVES, Fernando  
Tozze Alves. Avaliação  
da equivalência  
farmacêutica de  
comprimidos de  
ibuprofeno por meio do  
teste perfil de dissolução.  
*SALUSVITA*, Bauru, v. 38,  
n. 4, p. 977-985, 2019.

SOUSA, L. S. **Desenvolvimento de formulação de ibuprofeno comprimido e avaliação do perfil de dissolução**. 2011. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2011.

STORPIRTIS, S. et al. Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil. **Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, n. 2, 1999.

USP. **THE UNITED STATES PHARMACOPEIA**. USP 38/NF 33. Twinbrook Parkway: Rockville. 2015. v. 3, p. 7443-5.

