

ESTUDOS DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE COMPRIMIDOS DE IBUPROFENO

EQUIVALENCE STUDIES OF PHARMACEUTICAL TABLETS OF IBUPROFEN

Artigo Original

Valonne Camilly Batista de Oliveira ¹

Ranieri Campos ²

RESUMO

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um grupo terapêutico de interesse, pois têm propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias, sendo uma das classes mais consumidas no mundo. O ibuprofeno é o fármaco de primeira escolha entre os AINES, devido este fármaco ser dotado de baixa incidência de reações adversas. O presente trabalho teve por objetivo realizar estudos de equivalência farmacêutica entre os comprimidos de referência, genérico e similar do ibuprofeno de 600 mg. As análises realizadas foram desintegração, doseamento, friabilidade e peso médio de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª Edição. Os resultados obtidos demonstraram que o medicamento genérico e o similar apresentaram-se equivalentes ao medicamento de referência correspondente.

Descritores: equivalência farmacêutica; ibuprofeno; controle de qualidade.

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of therapeutic interest because they have analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties being one of the most consumed medicine classes in the world. Ibuprofen is the drug of choice among NSAIDs because this drug provides low adverse reactions. The present study aimed to perform studies of pharmaceutical equivalence between the reference tablets, generic and similar to ibuprofen

¹ Acadêmica do curso de Farmácia das Faculdades Integradas do Brasil – UNIBRASIL. Rua Clara Nunes, 46 – Santa Cândida – 82640-060 – Curitiba – Paraná. E-mail: camilly_ce@hotmail.com.

² Mestre em Química pela Fundação Universidade Regional de Blumenau - FURB e Professor do Curso de Farmácia da UNIBRASIL.

600 mg. The analyses performed were disintegration, assay, friability and middle-weight according to the Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition. The results showed that the generic and similar were equivalent to the reference drug accordingly.

Descriptors: pharmaceutical equivalence; ibuprofen; quality control.

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório caracteriza-se pela ocorrência sequencial de diversos processos: desencadeamento do evento por uma substância estranha ou por lesão física, recrutamento e quimioatração de células inflamatórias e ativação dessas células para a liberação de mediadores da inflamação capazes de lesar ou de destruir um microrganismo invasor. Em consequência da resposta inflamatória, o tecido do hospedeiro pode sofrer lesão colateral, visto que muitos dos mediadores inflamatórios não são específicos de determinado tecido-alvo ⁽¹⁾.

Na maioria dos casos, a resposta inflamatória acaba regredindo; todavia, se essa regulação não ocorrer, a resposta inflamatória irá exigir uma intervenção farmacológica ⁽¹⁾. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um grupo terapêutico de interesse, pois têm propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias que os tornam muito úteis na farmacologia ^(2,3).

Eles estão entre as classes terapêuticas mais consumidas no mundo ⁽⁴⁾, sendo, em alguns países, a mais consumida sem receita médica ⁽⁵⁾. Estima-se que mais de 30 milhões de pessoas tomem AINEs diariamente ⁽⁶⁾ e, só nos Estados Unidos, são vendidos, anualmente, mais de 30 bilhões de comprimidos ^(7,8).

Desde 1893, quando o químico alemão Felix Hoffman motivou a Bayer a produzir o ácido acetilsalicílico, patenteado como a Aspirina®, os AINEs passaram a serem os fármacos mais largamente prescritos e usados em todo o mundo. Estima-se que, somente nos Estados Unidos, aproximadamente 50 milhões de pessoas gastam em torno de 5 a 10 bilhões de dólares por ano no consumo destes medicamentos ⁽⁹⁾.

O ibuprofeno é um AINE, derivado do ácido fenilpropionico, inibidor da síntese das prostaglandinas, por inibição da ciclooxigenase. Ele é utilizado como analgésico e antipirético, bem como para o tratamento da artrite reumatoide e doença articular degenerativa ⁽¹⁾. Os antipiréticos e analgésicos inibem a ação da ciclooxigenase, diminuindo a formação de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos a partir de ácido

araquidônico, diminuindo a ação destes mediadores no termostato hipotalâmico e nos receptores de dor ⁽¹⁰⁾.

Ele apresenta boa absorção oral, com aproximadamente 80% da dose absorvida no trato gastrointestinal, havendo diferença quando da administração em jejum ou após refeição, pois a presença de alimentos diminui a absorção. O início de ação ocorre em cerca de 15 a 30 minutos. A taxa de ligação proteica é alta (99%) e a concentração plasmática máxima é atingida em 1,2 a 2,1 horas, tendo duração de 4 a 6 horas, com meia-vida de eliminação de 1,8 a 2 horas. A biotransformação é hepática e a excreção praticamente se completa em 24 horas após a última dose, sendo menos de 1% excretado na forma inalterada ⁽¹⁰⁾.

O ibuprofeno é o fármaco de primeira escolha entre os AINES, devido este fármaco ser dotado de baixa incidência de reações adversas ⁽¹⁾. Ele faz parte da lista de medicações essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) e é o anti-inflamatório que menos provoca sangramento gastrointestinal ⁽¹¹⁾. Portanto é de grande importância se fazer o controle de qualidade físico-químico e o estudo de equivalência farmacêutica entre o medicamento de referência, genérico e similar do ibuprofeno.

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma dosagem e forma farmacêutica, o que pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* ⁽¹²⁾. Portanto, pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos em estudo, sem, contudo, garanti-la.

É fundamental ressaltar que diferenças em relação as características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que podem comprometer a bioequivalência, Entretanto, tal fato pode ser evitado realizando-se o desenvolvimento farmacotécnico do produto de forma adequada ⁽¹³⁾.

Assim sendo, merecem atenção especial as formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na forma sólida, cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas ⁽¹⁴⁾. Portanto, formas farmacêuticas sólidas de uso oral, de liberação imediata ou modificada, são aquelas que, potencialmente, podem apresentar problemas em relação à biodisponibilidade e à bioequivalência ⁽¹⁵⁾.

METODOLOGIA

Amostras

Foram analisadas três apresentações de comprimidos de ibuprofeno, cada apresentação com o mesmo lote, adquiridas em farmácias de Curitiba, designadas como Referência, Similar e Genérico na concentração de 600 mg.

Ensaio de qualidade

Os ensaios foram realizados nos laboratórios de Química e Tecnologia Farmacêutica da UNIBRASIL.

Foram feitos os seguintes ensaios físico-químicos: peso médio, friabilidade, desintegração e doseamento.

Os materiais e métodos utilizados para realização dos ensaios analíticos seguiram as monografias citadas na Farmacopeia Brasileira (FB) 5ª edição.

Os dados foram analisados por métodos estatísticos, como média e desvio padrão, e os resultados obtidos foram demonstrados através de tabelas.

Peso médio⁽¹⁶⁾

Utilizando uma balança semianalítica, foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada apresentação, e foi determinado o peso médio. Considerando as quantidades da substância ativa, a literatura determina que a variação máxima aceitável é de $\pm 5\%$. Assim, não mais que duas unidades poderiam estar fora deste limite, e nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro do valor obtido.

Friabilidade⁽¹⁶⁾

Os comprimidos foram pesados e introduzidos no cilindro de acrílico do friabilômetro da marca Nova Química. A análise foi ajustada para 100 rpm por 4 minutos. Após o tempo, foram removidos os resíduos de pó da superfície dos comprimidos, e os mesmos foram pesados novamente. Nenhum comprimido poderia apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade. A perda deve ser menor que 1,5 % do peso total dos comprimidos utilizados no ensaio.

Desintegração⁽¹⁶⁾

Foi utilizado aparelho de desintegração de comprimidos composto por três cestas, da marca Nova Química. Em cada cesta foram acondicionados seis comprimidos de cada apresentação. Foi utilizado como líquido de imersão a água a uma temperatura de 37 °C. O tempo de ensaio utilizado foi de 30 minutos, como descrito na literatura, período durante o qual os comprimidos deveriam estar totalmente desintegrados.

Doseamento⁽¹⁶⁾

Os comprimidos foram pesados e pulverizados. Foi solubilizada 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 20,628 mg de $C_{13}H_{18}O_2$.

O teor de ibuprofeno presente nos comprimidos foi calculado a partir dos volumes gastos da solução de hidróxido de sódio 0,1M SV obtidos nas titulações.

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição determina que cada comprimido deva conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de ibuprofeno.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A monografia de um fármaco determina os vários critérios de qualidade para ser aprovado. Quando um medicamento que contém um determinado fármaco obedece estes critérios se tem a garantia de que será produzido um produto farmacêutico que poderá ser utilizado com segurança pela população. Portanto, estes estudos de qualidade constituem parte do estudo de equivalência farmacêutica, que é considerada uma etapa importante no desenvolvimento de formas farmacêuticas de medicamentos genéricos e similares, e pode-se dizer que foi dado o primeiro passo para garantir a bioequivalência.

Este estudo constou dos ensaios de qualidade para comprimidos contendo 600mg de ibuprofeno, no tocante a seu doseamento, estudos de desintegração, peso médio e friabilidade. Os resultados referentes a estes ensaios foram analisados com base nas especificações estabelecidas pela FB 5ª edição.

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no

peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também na concentração de substâncias ativas em cada unidade.

Ao observar a Tabela 1, percebe-se que os valores encontrados estão de acordo com as especificações estabelecidas pela FB 5ª edição em relação ao peso médio dos comprimidos, onde a variação máxima aceitável é de $\pm 5\%$.

Tabela 1: Peso médio e desvio padrão dos comprimidos de ibuprofeno.

Amostras	Peso médio (g)	CV (%)
Referência	0,945	0,007
Genérico	0,872	0,010
Similar	0,885	0,006

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.

A alta friabilidade pode ocasionar a perda do fármaco, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência a rejeição do paciente ao comprimido e a interrupção do tratamento, devido ao mau aspecto provocado por quebras e rachaduras.

Conforme a tabela 2, a friabilidade dos comprimidos de ibuprofeno nas três apresentações estavam de acordo com a literatura, onde o valor máximo aceitável de perda de peso é de 1,5%.

Tabela 2: Friabilidade dos comprimidos de ibuprofeno.

Amostras	Média Inicial(g)	Média Final (g)	Friabilidade (%)
Referência	0,947	0,945	0,21
Genérico	0,872	0,871	0,11
Similar	0,885	0,884	0,11

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o fármaco fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, sua absorção e a biodisponibilidade no organismo.

Tabela 3: Tempo de desintegração dos comprimidos de ibuprofeno.

Amostras	Tempo de Desintegração (min)
Referência	2:25
Genérico	14:16
Similar	2:22

Ao observar a tabela 3, verifica-se que no tempo máximo de 3 minutos todos os comprimidos de referência e similar estavam completamente desintegrados. Já os comprimidos genéricos em estudo demoraram 14 minutos para desintegrar-se completamente. Observa-se então que, apesar de todas as apresentações terem se desintegrado no tempo preconizado na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, houve uma diferença significativa no tempo de desintegração dos comprimidos na apresentação genérica.

No teste de doseamento, foi determinada a concentração do fármaco nos comprimidos. Através do volume gasto da solução de hidróxido de sódio 0,1M, pôde-se calcular o teor de ibuprofeno nos comprimidos. Os resultados encontrados no teste de teor estão representados na tabela 4.

Tabela 4: Teor de ibuprofeno nos comprimidos.

Amostras	Média(mg)	Teor(%)
Referência	522,93	104,6
Genérico	491,76	98,3
Similar	503,84	100,8

Como podem ser observados na Tabela 4, os valores encontrados para as três apresentações estão de acordo com as especificações da FB 5ª edição, que determina um teor de ibuprofeno entre 90% e 110% da quantidade declarada.

Verifica-se a importância do doseamento uma vez que, através do mesmo, pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a porcentagem de fármaco do valor declarado no rótulo dentro da faixa especificada pela monografia do produto. A administração de um medicamento com concentração de fármaco acima ou abaixo da concentração declarada na fórmula pode resultar em intoxicação ou falha terapêutica, o que compromete o quadro clínico do usuário do medicamento.

CONCLUSÃO

O trabalho de pesquisa consistiu nos estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno 600 mg dispensados em farmácias de Curitiba, através da realização dos testes de peso médio, friabilidade, desintegração e doseamento, verificando-se a conformidade do medicamento com as especificações contidas na FB 5ª edição, ou seja, a possibilidade de desvios quanto à qualidade, segurança e eficácia.

Portanto, as apresentações dos comprimidos de ibuprofeno 600 mg, quando submetidas aos testes de controle de qualidade, apresentaram-se com propriedades que o indicam como equivalentes, sem, contudo, garanti-la, sendo necessário a realização de mais ensaios para afirmar a equivalência entre os comprimidos em estudo.

REFERÊNCIAS

1. Craig CR, Stitzel RE. Farmacologia moderna com aplicações clínicas. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
2. Hawkey CJ, Cullen DJE, Pearson G, Holmes S, Doherty M, Wilson JV et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(2):177-185.
3. Avilés CR, Calero MJM, Sánchez VM, Romero CAL. Uso racional de antiinflamatorios no esteroides en atención primaria. *Aten Primaria* 1998; 22(3):177-180.
4. Jones R. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present, and Future. *Am J Med* 2001; 110(1A):4S-7S.
5. Alonso AM, Iserte JT, Ferrando JR, Dominguez AC, Gallego IM, Díez PF et al. Conocimientos y actitud de los usuarios en relación al empleo de AINE. Estudio de intervención. *Aten Primaria* 1997; 20(3):114-120.
6. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1996; 156(14):1530-1536.
7. Hanlon JT, Schmader KE, Landerman LR, Horner RD, Fillenbaum GG, Pieper CF et al. Relation of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use to Cognitive Function among Community-Dwelling Elderly. *Ann Epidemiol* 1997; 7(2):87-93.
8. Wolfe MM, Lichtenstein R, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340(24):1889-1897.
9. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Lipsky PE, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*, 1998; 12(12):1063-1073.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
11. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a

- multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001; 40(6): 313-324.
12. Shargel L, Yu ABC, Wu Pong S. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4a. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999. p.768.
13. Storpirtis S. *Biofarmacotécnica: Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos*. São Paulo: [s.n.], 1999. p. 78.
14. Gibaldi M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 4^a. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. p. 406.
15. Banakar UK. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York: Marcel Dekker Inc., 1992. p. 437.
16. Brasil. *Farmacopeia Brasileira*. 5^a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 1053-1054.