



Avaliação da aplicação de método espectrofotométrico para determinação do teor de ibuprofeno em diferentes formas farmacêuticas

Evaluation of application of the spectrophotometric method for determining the ibuprofen content in different pharmaceutical forms

Recebido em 21/09/2011

Aceito em 27/02/2012

Flavia Lopes Roveri¹, Luciane Gomes Faria¹, Luciane Maria Ribeiro-Neto^{1,2*}, Alexsandro Macedo Silva¹

¹ Centro Universitário São Camilo, CUSC, Curso de Farmácia - São Paulo, SP, Brasil

² Centro Universitário São Camilo, CUSC, Curso de Farmácia / Laboratório de Esteróides da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina da Unifesp, SP, Brasil

RESUMO

O antiinflamatório ibuprofeno é encontrado em diferentes formas farmacêuticas intercambiáveis. O objetivo do estudo foi determinar o teor de ibuprofeno, empregando espectrofotometria, para comparação das formulações comercializadas. Para determinação do teor empregou-se espectrofotometria na região do UV (264 nm) em meio alcalino. O método foi validado segundo RE 899/2003. Três diferentes lotes de cápsula mole, comprimidos revestidos, e cápsulas duras manipuladas, foram avaliados. O método mostrou-se linear na faixa de 0,16 a 0,24 mg/mL, com precisão intra-ensaio e inter-ensaios inferior a 5% e exatidão entre 99 e 102%. Apresentou especificidade e também robustez. Com exceção de um lote de cápsulas moles e de um lote de cápsulas duras manipuladas, 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. Por outro lado, as cápsulas duras manipuladas tiveram maior variação do teor, porém baixa variação do CV%, indicando deficiência no preparo das amostras. Deste modo, a análise espectrofotométrica pode ser aplicada nas diferentes formas farmacêuticas avaliadas, incluindo comprimidos, cápsulas moles e cápsulas duras.

Palavras-chave: Intercambialidade de Medicamentos, Estudos de Validação, Espectrofotometria, Doseamento de fármacos

ABSTRACT

The anti-inflammatory agent ibuprofen, is found in different interchangeable dosage forms. The aim of this study was to determine the ibuprofen content, using spectrophotometry, to compare marketed formulations. The UV spectrophotometry (264 nm) in alkaline solution was used to determine the ibuprofen percentage. The method was validated according RE 899/2003. Three different batches soft-gel-coated, tablets and manipulated gelatinous capsules, were evaluated. The method was linear between 0.16 to 0.24 mg / mL range, precision intra-assay and inter-assay was less than 5% and accuracy between 99 and 102%. Specificity has also been shown. Except for a soft-gel's batch and a manipulated gelatinous capsule's batch, the remainder contents was presented within the specified range (90-110%). It shows specificity like also robustness. Regarding the soft-gel's batch, not only was observed variation in content between different batches, but also there was a higher variation in their CV%, suggesting interference in the preparation method of sample and not from the spectrophotometric analysis. Moreover, the gelatinous capsules had a greater content variation, but less CV% variation, indicating deficiency in the capsules preparation. Thus, the spectrophotometric analysis may be applied in different dosage forms evaluated: soft-gel-coated, tablets and manipulated gelatinous capsules.

Keywords: Drugs Interchange, Validation Studies, Spectrophotometry, Assay of Drugs

* **Contato:** Luciane Maria Ribeiro-Neto, Av. Nazaré 1501, 04263-100, São Paulo, SP, Brasil, e-mail: lumrn@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Para garantir os padrões de intercambialidade, deve-se considerar a necessidade do paciente, a segurança e a disponibilidade do medicamento, o melhor custo-benefício que pressupõem embasamento na tríade segurança, eficácia e qualidade, e o teste de equivalência farmacêutica através da análise de determinação do teor rotulado (Rumel et al., 2006). Logo, os padrões são garantidos pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade. (Pugens et al., 2008)

Nesse contexto, é fundamental ressaltar que diferenças em relação a características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade que, comprometem a bioequivalência e, conseqüentemente, a intercambialidade. (Storpirtis et al., 2004).

A escolha de uma metodologia analítica adequada é de fundamental importância para o procedimento do controle de qualidade de uma substância ativa ou forma farmacêutica (Valentini et al., 2007). Assim, deve-se garantir que o método, por meio de estudos experimentais, atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando confiança. Para um princípio ativo é necessário empregar um método analítico que apresente especificidade, linearidade, precisão, exatidão e robustez adequadas ao intervalo pretendido.

Com a entrada no mercado brasileiro de novas formas farmacêuticas, como a cápsula mole também denominada de cápsula de uma peça, softgel, cápsula mole de gelatina, cápsula gelatinosa mole, pérola gelatinosa (Brasil, 2011), tornou-se necessário conhecer a eficiência das metodologias disponíveis para a determinação do teor de ibuprofeno em medicamentos apresentados nesta forma farmacêutica.

O ibuprofeno é um agente antiinflamatório não esteroide com propriedades analgésicas, derivado do ácido fenilpropionico, quimicamente denominado ácido 2-(4-isobutilfenil)-propionico, ácido α -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético ou ácido p-isobutilhidratrópico. É um pó cristalino, branco ou quase branco, de odor característico, praticamente insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos, e em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos (Brasil, 2010).

O objetivo deste trabalho é verificar a aplicabilidade do método espectrofotométrico proposto por Storpirtis e colaboradores (1999) na determinação do teor de ibuprofeno em diferentes formulações comercializadas: cápsula mole, comprimidos e cápsulas duras manipuladas. O método em questão foi aplicado na ocasião pelos autores na determinação do teor de ibuprofeno nas formas farmacêuticas comprimido e comprimido revestido, disponíveis na época no mercado brasileiro, visando a determinação da cinética de dissolução.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais

O hidróxido de sódio (NaOH) empregado foi grau p.a (Dinâmica) e a água utilizada foi previamente purificada. Para a determinação do parâmetro de robustez empregou-

se NaOH da Vetec.

Padrão de ibuprofeno

Foi utilizado padrão de referência secundário com grau de pureza de 99,55% (lote: 9362) gentilmente cedido pelo laboratório Farmasa. As soluções empregadas no estudo da validação analítica foram preparadas conforme segue: Pesou-se cerca de 100 mg de padrão de ibuprofeno, em balança analítica Explorer® (Ohaus), transferindo-o para balão volumétrico de 100 mL onde foi diluído com 60 mL da solução de NaOH 0,1 M e levado ao banho ultra-sônico Maxiclean® (Unique) por 10 minutos, completando o volume posteriormente. Desta solução foram retiradas as alíquotas para o estudo da validação analítica e para a construção da curva de calibração. Sendo assim, a concentração final foi 1 mg/mL.

Análise espectrofotométrica

Para a determinação do teor de ibuprofeno, foi utilizado método proposto por Storpirtis et al. (1999) que emprega análise espectrofotométrica na região do ultravioleta (UV), em meio alcalino. Foi usado Espectrofotômetro 1650PC (Shimadzu) operando a 264 nm.

Validação analítica

A validação analítica seguiu as diretrizes da RE 899/2003 da ANVISA (Brasil, 2003) que dispõe sobre validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e os parâmetros avaliados foram os estabelecidos para a categoria I.

Especificidade: Verificou-se através de amostras placebos. Preparou-se um placebo, homogeneizando os excipientes (talco, lactose, amido e estearato de magnésio) utilizados para a manipulação das cápsulas gelatinosas duras (sendo inviável para os produtos industrializados). Em seguida foram submetidas ao método proposto.

Linearidade: Utilizou-se nove concentrações diferentes (0,01, 0,02, 0,04, 0,06, 0,10, 0,12, 0,20, 0,40 e 0,80 mg/mL) que compreendiam os limites percentuais de teor do analito. Empregou-se para a realização do teste 3 replicatas das diferentes concentrações de teor declarado para a amostra. O intervalo foi determinado observando se a faixa estava compreendida entre 80 e 120% da concentração teórica.

Precisão: A precisão intra-ensaio (repetibilidade) foi verificada por sete diferentes concentrações (0,04, 0,06, 0,10, 0,12, 0,20, 0,40 e 0,80 mg/mL), analisadas em triplicata, contemplando o intervalo linear do método. Foi expressa através do coeficiente de variação (CV%) obtido da média das triplicatas com o mesmo analista e mesma instrumentação. A precisão inter-ensaios (precisão intermediária) foi estudada através do CV% obtido da análise realizada em dois dias diferentes.

Exatidão: Determinou-se em sete concentrações (0,04, 0,06, 0,10, 0,12, 0,20, 0,40 e 0,80 mg/mL) em triplicata. Sendo expressa por: Exatidão = (Concentração média experimental / Concentração teórica) x 100.

Robustez: Verificou-se empregando soluções de NaOH 0,1 M de dois diferentes fabricantes para análise das concentrações de 0,1, 0,2 e 0,4 mg/mL.

Curva de calibração

Elaborada a partir da análise de sete concentrações diferentes de soluções padrão (0,04 a 0,8 mg/mL) em NaOH 0,1M e analisadas em triplicata.

Formas farmacêuticas avaliadas

Foram avaliados três tipos de formas farmacêuticas sólidas contendo ibuprofeno a 200, 400 e 600 mg, de três diferentes lotes, sendo as mesmas adquiridas no comércio varejista, sendo que as cápsulas duras manipuladas foram adquiridas de três diferentes farmácias de manipulação. A Tabela 1 apresenta as amostras submetidas à determinação do teor de ibuprofeno. As análises foram acompanhadas por soluções-padrão nas concentrações de 0,16, 0,18, 0,20, 0,22 e 0,24 mg/mL para controle analítico e analisadas em triplicatas.

Tabela 1. Amostras submetidas à determinação do teor de ibuprofeno.

Identificação	Ibuprofeno	Lote	Validade	Forma Farmacêutica
CM 1	400 mg	L:8028815	jan/10	Cápsula mole
CM 2	400 mg	L: 8082142	jul/10	Cápsula mole
CM 3	400 mg	L: 800435	set/11	Cápsula mole
CR 1	600 mg	L: 907	jul/11	Comprimido revestido
CR 2	600 mg	L: 905	mar/11	Comprimido revestido
CR 3	600 mg	L: 813	mai/10	Comprimido revestido
CD 1	200 mg		dez/09	Cápsula dura manipulada
CD 2	200 mg		dez/09	Cápsula dura manipulada
CD 3	200 mg		dez/09	Cápsula dura manipulada

Preparo das amostras

Cápsulas moles: Abriram-se as cápsulas, retirando todo o seu conteúdo e transferindo-as para um balão volumétrico de 100 mL. Acrescentou-se 60 mL de solução de NaOH 0,1 M, que então foi levado ao banho ultra-sônico Maxiclean® (Unique), por 10 minutos. Completou-se o volume com a mesma solução, retirou-se cerca de 12 mL desta solução e em seguida centrifugou-se a 1.700 g em Centrífuga LS III Plus por 10 minutos. O sobrenadante da amostra foi retirado para preparação da solução contendo 0,2 mg/mL de ibuprofeno em solução de NaOH 0,1 M.

Comprimidos revestidos: Foram triturados 10 comprimidos em graal e a seguir pesou-se o equivalente a 400 mg de ibuprofeno que foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL. Em seguida a amostra foi preparada empregando-se o mesmo procedimento descrito para a cápsula mole.

Cápsulas duras manipuladas: Transferiu-se o conteúdo interno de 10 cápsulas para um graal. Após homogeneização pesou-se o equivalente a 400 mg de ibuprofeno e transferiu-se para um balão volumétrico de 100 mL. Então, a amostra foi preparada empregando o mesmo procedimento descrito para a cápsula mole.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método espectrofotométrico avaliado mostrou-se simples e rápido nas determinações sugeridas. Da validação analítica foi possível verificar que o método apresenta especificidade não apresentando interferentes

quando os excipientes foram analisados.

No estudo da linearidade foi possível observar relação linear aparente com coeficiente de correlação (r) igual a 0,9995 (Figura 1) na faixa de 0,01 a 0,8 mg/mL, atendendo aos valores de intervalo (0,16 a 0,24 mg/mL), indicando portanto, linearidade segundo o preconizado pela RE 899/2003 (Brasil, 2003). A equação obtida foi $y = 1,792x + 0,002$. Embora tenha sido observada a linearidade na faixa estudada as concentrações de 0,01 e 0,02 mg/mL, não foram utilizadas na avaliação dos demais parâmetros por apresentarem CV% superiores a 5%.

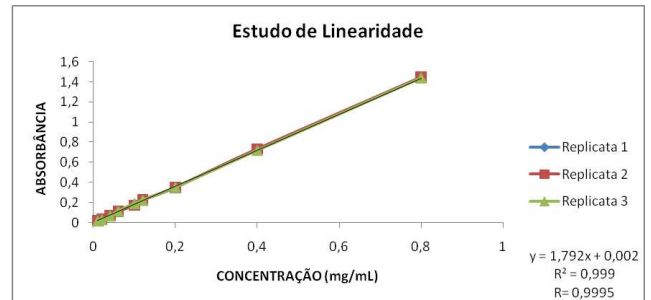


Figura 1. Curva de calibração do ibuprofeno para a avaliação da linearidade por espectrofotometria no ultravioleta.

No estudo de repetibilidade obteve-se CV% na faixa de 0,16 a 4,43%, estando dessa forma de acordo com as recomendações da resolução RE 899/2003 (Brasil, 2003) na qual preconiza que o método apresenta repetibilidade se o desvio padrão relativo (ou CV%) for inferior a 5,0%. O atendimento a esta resolução também foi observado no estudo da precisão intermediária uma vez que o valor obtido para o CV% não foi superior a 2,92 %, sendo, portanto, inferior a 5%.

O método mostrou exatidão por apresentar proximidade dos resultados experimentais com os teóricos, estando compreendida na faixa de 96,26 a 105,10%, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 2 - Precisão intra e inter-ensaios de ibuprofeno por espectrofotometria no ultravioleta

Concentração (mg/mL)	Repetibilidade (n=3)			Precisão intermediária (n=2)		
	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%
0,040	0,07	0,0030	4,23	0,07	0,0010	1,39
0,060	0,12	0,0017	1,51	0,11	0,0013	1,17
0,10	0,18	0,0081	4,43	0,18	0,0052	2,92
0,12	0,23	0,0031	1,35	0,23	0,0012	0,51
0,20	0,35	0,0006	0,10	0,35	0,0032	0,91
0,40	0,73	0,0085	1,17	0,72	0,0072	0,99
0,80	1,44	0,0056	0,39	1,44	0,0002	0,01

DP: desvio padrão; CV%: coeficiente de variação

O método também se apresentou robusto, por não apresentar variações entre diferentes fabricantes de NaOH. Esta variação foi inferior a 3% oscilando entre 0,91 e 2,92%.

Para a análise das amostras alvo do estudo foi empregada a curva de calibração $y = 1,789x + 0,003$ ($r = 0,9995$). As amostras controle, cujas leituras precederam as das amos-

tras, estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 3. Exatidão expressa em porcentagem para determinação de ibuprofeno por espectrofotometria no ultravioleta.

Concentração teórica (mg/mL)	Concentração média experimental (mg/mL)		Exatidão (%)
	(n=3)		
0,040	0,039		96,26
0,060	0,063		105,10
0,100	0,101		100,63
0,120	0,125		104,32
0,200	0,195		97,75
0,400	0,405		101,24
0,800	0,804		100,52

Tabela 4. Concentração do controle analítico do método espectrofotométrico

Concentração teórica (mg/mL)	Concentração média experimental (mg/mL)	Exatidão %
0,100	0,097	97,26
0,120	0,123	102,48
0,200	0,193	96,42
0,400	0,399	99,78

A Tabela 5 apresenta as formas farmacêuticas avaliadas com os seus diferentes lotes e suas respectivas médias de teor, além de desvio padrão (DP) e CV%.

Analisando os resultados da Tabela 5 observa-se que com exceção das amostras CM 2 e CD 2, as concentrações de ibuprofeno encontradas, apresentam-se dentro do limite especificado que é de 90 a 110% para os métodos que empregam titulação volumétrica ou cromatografia a líquido de alta eficiência (Brasil, 2010). A farmacopéia americana também adota que no doseamento de ibuprofeno em comprimidos deve-se encontrar no mínimo 90% e no máximo 110% do valor declarado (USP, 2006).

Observando-se a Figura 2 é possível visualizar claramente as amostras (CM 2 e CD 3) que se encontram fora do limite especificado na farmacopéia brasileira para o doseamento de ibuprofeno em comprimidos.

Enquanto que a CM além de apresentar-se com um dos lotes fora dos limites especificados pela farmacopéia apresentou variação do teor entre os diferentes lotes com elevado valor de CV%, sugerindo uma interferência provinda do modo de preparo das amostras e não uma interferência da análise espectrofotométrica.

Do estudo da CM, além de um dos lotes estarem fora dos limites especificados se observa maiores valores de CV%

na análise das triplicatas do mesmo lote, sugerindo que estes dados possam estar relacionados ao preparo da amostra dificultado pelas características físicas desta forma farmacêutica.

Tabela 5. Média, desvio padrão e coeficiente de variação (%) do teor de ibuprofeno nas diferentes formas farmacêuticas

Formas Farmacêuticas	Média de teor (%) (n = 3)	DP	CV%
CM 1	92,51	13,05	14,11
CM 2	88,04	6,71	7,63
CM 3	98,38	2,24	2,27
Média CM	92,98	5,19	5,85
CR 1	92,51	3,96	4,28
CR 2	100,43	1,68	1,68
CR 3	95,58	8,73	9,13
Média CR	96,17	3,99	4,15
CD 1	101,55	1,43	1,41
CD 2	78,35	1,59	1,80
CD 3	95,4	14,13	15,13
Média CD	91,76	12,02	13,10

DP: desvio padrão; CV%: coeficiente de variação

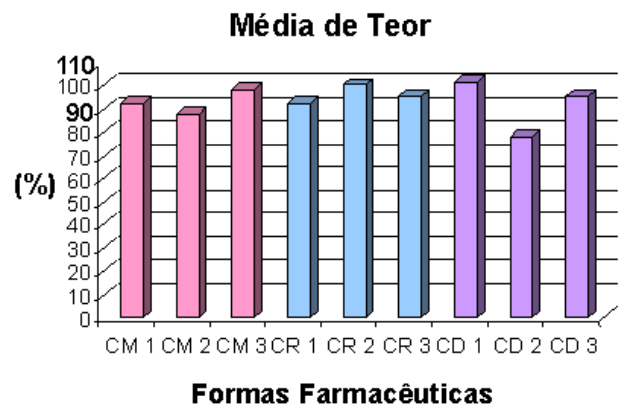


Figura 2. Teor médio percentual de ibuprofeno nos diferentes lotes e formas farmacêuticas

Da análise da Tabela 5 também se pode observar no estudo das CD um maior CV% entre os lotes avaliados, certamente relacionados ao fato de terem sido obtidas de diferentes farmácias de manipulação sugerindo inadequação das boas práticas de manipulação.

A forma farmacêutica CR 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.

Com os resultados obtidos da validação analítica e da análise das amostras tem-se que a espectrofotometria, técnica analítica bastante comum e de fácil utilização, é uma alternativa viável para o doseamento de ibuprofeno em diferentes formas farmacêuticas. A espectrofotometria apresenta vantagens sobre as técnicas recomendadas pela farmacopéia uma vez que a titulação em geral é bem mais técnico-dependente e que a cromatografia a líquido de alta eficiência requer muito mais investimento financeiro.

CONCLUSÃO

Avaliando-se os resultados obtidos sugere-se que a análise espectrofotométrica avaliada pode ser aplicada no doseamento de ibuprofeno nas diferentes formas farmacêuticas incluindo comprimidos, cápsulas moles e cápsulas duras.

REFERÊNCIAS

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RE) nº 899, de 29 de maio de 2003.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia brasileira. Brasília: Anvisa, 2010. 904 p.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos. Brasília: Anvisa, 2011. 56 p.

Pugens, A.M.; Donaduzzi, C.M. & Melo, E.B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Rev. Eletr. Farm.* 1: 32 - 45, 2008.

Rumel, D.; Nishioka, S.A. & Santos, A.A.M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev. Saúde Públ.* 40(5): 921 - 927, 2006.

Storpirtis, S.; Marcolongo, R.; Gasparotto, F.S. & Vilanova, C.M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genérico e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma.* 16(9 - 10): 51 - 56, 2004.

Storpirtis, S.; Rolim, C.M.B; Kimura, E., Rezende, K.R., Paludetti, L.A. & Mori, A.L.P.M. Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 35(2): 281 - 288, 1999.

United States Pharmacopeia, 29. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.

Valentini, S.R.; Sommer, W.A. & Matioli, G. Validação de métodos analíticos. *Arq Mudi.* 11: 26 - 31, 2007.