

**DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS**

**DETERMINATION OF THE ACTIVE PRINCIPLE CONTENT IN GELATINOUS CAPSULES OF
IBUPROFEN 400 MG COMMERCIALLY AVAILABLE IN PHARMACIES**

Amanda Meireles Mendes¹, Maria Amelia Albergaria Estrela²

Submetido em: 27/08/2021

e1327

Aprovado em: 07/10/2021

<https://doi.org/10.53612/recisatec.v1i3.27>

RESUMO

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória, e atua como inibidor da ciclooxigenase (COX). Por ser um medicamento muito utilizado por diversas faixas etárias da população, faz-se necessário averiguar as condições de produção desse medicamento nos laboratórios. Através de uma rigorosa metodologia baseada na Farmacopeia Brasileira, pode-se avaliar o teor de concentração de princípios ativos presentes. O objetivo do estudo foi determinar o teor de ibuprofeno em cápsulas gelatinosas disponíveis comercialmente comparando com o preconizado pela ANVISA e verificar a padronização das bulas. O ibuprofeno foi determinado utilizando o método de titulação com hidróxido de sódio, descrito na Farmacopeia Brasileira. Os resultados obtidos demonstraram que, das sete amostras analisadas, apenas quatro apresentaram teor de princípio ativo dentro do limite permitido pela agência reguladora, e todas cumpriram os requisitos exigidos pela legislação em relação às bulas.

PALAVRAS-CHAVE: Ibuprofeno. Anti-inflamatório. Cápsulas. Teor.

ABSTRACT

Ibuprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with analgesic, antipyretic and anti-inflammatory action, and acts as a cyclooxygenase (COX) inhibitor. As it is a drug widely used by different age groups of the population, it is necessary to investigate the conditions of production of this drug in laboratories. Through a rigorous methodology based on the Brazilian Pharmacopoeia, it is possible to evaluate the concentration content of active principles present. The aim of the study was to determine the ibuprofen content in commercially available gelatine capsules compared to that recommended by ANVISA and to verify the standardization of the package inserts. Ibuprofen was determined using the sodium hydroxide titration method described in the Brazilian Pharmacopoeia. The results obtained showed that, of the seven samples analyzed, only four had an active ingredient content within the limit allowed by the regulatory agency, and all met the requirements of legislation in relation to package inserts.

KEYWORDS: Ibuprofen. Anti Inflammatories. Capsules. Content.

INTRODUÇÃO

O ibuprofeno, cujo nome químico segundo a IUPAC é ácido α metil-4-(2metilpropil) benzeno acético, pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e tem função analgésica, antitérmica e anti-inflamatória. É o fármaco mais escolhido da classe devido apresentar poucas reações

¹ Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.

² Mestrado (2004) e Doutorado (2010) em Química Analítica pela Universidade de Brasília e Especialização (2011) em Vigilância Sanitária pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Professora titular e representante do corpo docente da Comissão Própria de Avaliação do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC).

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

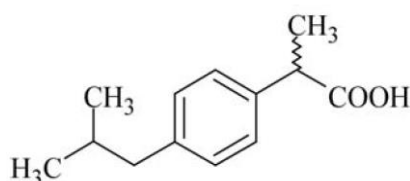
ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amelia Albergaria Estrela

adversas como alterações no humor, distúrbios gastrintestinais, cefaleia, reação de hipersensibilidade e alterações na função cognitiva. É proveniente do ácido fenilpropionico, inibe a síntese das prostaglandinas por inibição da ciclooxigenase, ou seja, essa inibição ocorre pela ligação do ibuprofeno à enzima COX de forma reversível, competindo com o substrato natural, o ácido araquidônico. Logo, ocorre uma redução da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas fazendo com que o ibuprofeno faça a inibição específica da COX o qual age sobre as duas isoformas da COX. A COX-1 se encontra na maioria das células, tecidos normais e estômago, o que explica a ocorrência de efeitos gastrintestinais; e a COX-2, isoforma induzida nos casos de inflamação causada por citocinas e mediadores da inflamação (LOPES *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2014).

A substância apresenta a fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ e massa molecular de 206,29 g/mol. Sua estrutura molecular é apresentada na Figura 1. Apresenta-se como um pó branco ou como cristais incolores, com leve odor característico, sendo praticamente insolúvel em água, mas solúvel em soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos e de carbonatos, e em alguns solventes orgânicos como a acetona, o metanol, o cloreto de metileno, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019).

Figura 1 - Fórmula estrutural do ibuprofeno



Fonte: FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019.

Possui boa e rápida absorção por via oral pois se liga quase por completo à proteína plasmática. Quando é ingerido com alimentos ou com estômago cheio, a absorção e o pico de concentração plasmática diminuem. O tempo de meia vida de eliminação é de aproximadamente de 2 horas. É excretado rápido e completamente, sendo que 90% por via urinária como metabólito ou forma conjugada (GONDIM *et al.*, 2017).

A garantia da segurança e eficácia de um medicamento é algo imensamente importante na determinação da qualidade de medicamentos. Irregularidades nas características preconizadas podem resultar em graves riscos para a saúde dos pacientes, sendo capaz de se tornar um problema de saúde pública (PEREIRA *et al.*, 2020).

Assim como todo medicamento, o ibuprofeno também necessita de um padrão de qualidade, como testes físicos e físico-químicos, nos quais são recomendados pelas agências reguladoras para a comprovação da qualidade farmacêutica e eficácia (SILVA *et al.*, 2014). Para assegurar esse padrão de qualidade de fabricação, o ibuprofeno passa por testes como princípios de eficácia, pureza, atividade e inocuidade (SOUZA e OLIVEIRA, 2018).

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amelia Albergaria Estrela

Os testes utilizados para comprovar a qualidade e o teor dos medicamentos são necessários para garantir que o tratamento do paciente que o adquire seja realmente eficaz e que apresente melhoras para a sua condição de saúde (SOUZA e OLIVEIRA, 2018).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), no máximo 2 cápsulas podem estar fora dos limites descritos para que sejam aprovadas. Porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. O teor do fármaco em comprimidos deverá ter no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% da quantidade declarada de ibuprofeno.

Brasil (2009) afirma que a bula é um documento legal sanitário que serve para obter informações e orientações sobre medicamentos necessárias para o uso seguro e tratamento eficaz. Ela pode ser de dois tipos: bula para o paciente (destinada ao paciente, com termos acessíveis e diretos) e bula para o profissional da saúde (destinada ao profissional, com termos técnicos e informações complexas).

As bulas devem conter informações sobre prescrição, preparação, administração, advertência e outras orientações necessárias para o uso seguro e tratamento eficaz. As bulas devem conter quatro partes, sendo elas: identificação do medicamento, informações ao paciente, informação técnica e dizeres legais (BRASIL, 2019).

O atual modelo vigente para a bula segue a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47, de 8 de setembro de 2009, que estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. De acordo com esta legislação, as bulas dos medicamentos devem ser disponibilizadas no Bulário Eletrônico da Anvisa, com conteúdo atualizado no mercado, obedecendo o estabelecido nesta Resolução quanto à forma e ao conteúdo das bulas (BRASIL, 2009).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), o doseamento de ibuprofeno em comprimidos pode ser feito por dois métodos: cromatografia líquida de alta eficiência ou titulação com hidróxido de sódio. A exigência é que contenha no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada.

Segundo Oliveira e Campos (2014), a administração de um medicamento com concentração do 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.

Segundo Almeida (2009), os estudos de biodisponibilidade apontam que o ibuprofeno em cápsulas gelatinosas moles apresentam um tempo de concentração máxima menor que uma formulação de ibuprofeno em comprimidos, o que significa absorção e ação mais rápida.

A dosagem incorreta de um medicamento pode induzir à ineficácia terapêutica, bem como ao aumento dos efeitos adversos e tóxicos. Pelo fato de o ibuprofeno ser um anti-inflamatório muito utilizado, são importantes estudos relacionados à dosagem do teor para garantir a segurança e eficácia. Baseado no exposto, surge a necessidade da análise quantitativa de cápsulas gelatinosas de ibuprofeno para verificar se a quantidade de princípio ativo corresponde com a informação descrita na embalagem e se atende aos padrões de qualidade estabelecidos pela agência reguladora no quesito teor de princípio ativo, verificando se a indústria está cumprindo seu papel no controle de qualidade.

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amelia Albergaria Estrela

O presente trabalho pretende verificar se o teor de princípio ativo de ibuprofeno descrito na embalagem equivale à quantidade contida em uma cápsula, bem como verificar se o teor encontrado está de acordo com o estabelecido pela agência reguladora, além de verificar se as bulas estão de acordo com as exigências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

Para a realização deste trabalho foi utilizada uma metodologia experimental adaptada da metodologia recomendada pela Farmacopeia Brasileira, tratando do doseamento do princípio ativo presente na formulação. As amostras foram obtidas em farmácias de Luziânia (Goiás) e armazenadas de acordo com as recomendações do fabricante, em local seco e arejado, até serem analisadas no Laboratório de Química do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC) na cidade do Gama-DF.

Foram analisadas sete marcas de ibuprofeno cápsulas gelatinosas 400 mg de diferentes indústrias farmacêuticas; destas sete, 1 era medicamento de referência e 6 marcas de medicamentos similares. As análises de ibuprofeno foram realizadas por meio do método de volumetria de neutralização. Todas as soluções foram preparadas no laboratório de Química do UNICEPLAC.

O doseamento consistiu na pesagem individual, de 8 cápsulas de cada amostra em balança analítica. Após a pesagem, foram escolhidas 3 cápsulas aleatórias de cada marca, o conteúdo de cada cápsula foi retirado e o interior lavado com clorofórmio. O conteúdo removido e o da lavagem das cápsulas foram coletados em frasco erlenmeyer. Adicionou-se 20 mL de clorofórmio em cada erlenmeyer contendo a amostra e titulou-se com solução de hidróxido de sódio 0,1271 M SV (solução volumétrica) previamente padronizada, utilizando fenolftaleína SI (solução indicadora) como indicador, até viragem para rosa. O procedimento foi realizado para três cápsulas de cada marca de medicamento analisado. Fez-se uma análise em branco para as correções necessárias.

Determinou-se a média e a estimativa do desvio padrão da massa de ibuprofeno e do teor para cada amostra. Os resultados foram analisados de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (2019), comparando-se, respectivamente, o teor e a massa de ibuprofeno obtidos com os limites estabelecidos e o valor indicado no rótulo do medicamento. Aplicou-se um teste estatístico com 95% de confiança para verificar se houve ou não diferença significativa entre os valores encontrados e o valor indicado no rótulo.

Para maior exatidão, foi feita a calibração da bureta para medir o real volume de solução de hidróxido de sódio transferido na titulação. Esse procedimento foi feito medindo-se a massa de água transferida e usando a densidade da água para converter massa em volume. Levou-se em consideração a expansão térmica da água e do instrumento calibrado entre a temperatura de calibração (24°C) e a temperatura de referência (20°C), além do efeito de impulsão do ar na água e nas massas utilizadas (densidade da água corrigida para o empuxo e para expansão do vidro borossilicato a 20° C). O erro de medição foi obtido fazendo-se a diferença algébrica entre o valor nominal marcado no instrumento

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amélia Albergaria Estrela

calibrado e o valor medido desse volume (volume corrigido). O erro máximo permitido é especificado para cada instrumento. Uma bureta Classe A de 25 mL é certificada de modo que sua tolerância é de $\pm 0,030$ mL (HARRIS, 2017).

APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), para o doseamento de ibuprofeno cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,629 mg de $C_{13}H_{18}O_2$.

Os cálculos foram realizados em planilhas do Microsoft Office Excel. Os resultados das análises são demonstrados na Tabela 1:

Tabela 1 – Resultados obtidos da massa e do teor de ibuprofeno em cápsulas por titulação.

Amostra	Massa de ibuprofeno em 1 cápsula (mg) (média)	Estimativa do desvio padrão (s)	Teor em relação à quantidade declarada no rótulo (%) (média)	Resultado	Estimativa do desvio padrão (s)
R1	0,2988	0,0026	74,72	Reprovado	0,66
S1	0,3260	0,0154	81,49	Reprovado	3,84
S2	0,4134	0,0109	103,34	Aprovado	2,73
S3	0,3391	0,0040	84,77	Reprovado	1,00
S4	0,3618	0,0095	90,45	Aprovado	2,36
S5	0,3828	0,0095	95,69	Aprovado	2,36
S6	0,3688	0,0055	92,20	Aprovado	1,36

Fonte: Do autor, 2021.

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos nas análises para o medicamento referência designado R1 e para os medicamentos similares designados S1, S2, S3, S4, S5 e S6. A Farmacopeia Brasileira determina valores de no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% da quantidade declarada de ibuprofeno para comprimidos.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 1, das 7 amostras analisadas, R1, S1 e S3 apresentaram não conformidade em relação ao limite mínimo e máximo exigidos pela Farmacopeia Brasileira, sendo que, todos estes apresentaram o teor de princípio ativo abaixo do limite mínimo. O teor auxilia na identificação se o paciente está ingerindo a dose correta da substância, tendo em vista que, a ingestão de uma dose maior pode resultar em intoxicação e uma dosagem inferior pode ocasionar baixo efeito terapêutico.

O teste estatístico t foi aplicado em um nível de confiança de 95% para os resultados em relação ao valor indicado no rótulo, e das 7 amostras apenas a amostra S2 e S5 obtiveram valor de t calculado menor que o valor de t tabelado, ou seja, não apresentaram diferença significativa entre o valor obtido experimentalmente e o valor declarado no rótulo.

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amelia Albergaria Estrela

Silva e colaboradores (2014) realizaram doseamento em comprimidos de ibuprofeno 300 mg e todas as amostras analisadas estavam em conformidade com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira.

Nos estudos de Souza e Oliveira (2018) realizados com comprimidos de ibuprofeno 600 mg, pôde-se observar que as amostras do medicamento de referência não se enquadraram no preconizado em termos de teor de concentração de princípio ativo de ibuprofeno. Apenas uma amostra de medicamento genérico e uma amostra de similar estavam em conformidade com o estabelecido.

Roveri e colaboradores (2012) determinaram o teor de ibuprofeno em cápsulas moles, comprimidos revestidos e cápsulas duras manipuladas, por espectrofotometria. Com exceção de um lote de cápsulas moles (88,04%) e um lote de cápsulas duras manipuladas (78,35%), os demais apresentaram teor dentro do limite especificado segundo a Farmacopeia Brasileira (2019) que é de 90 a 110% para os métodos que empregam titulação volumétrica ou cromatografia líquida de alta eficiência. Ainda nesse estudo, em relação à cápsula mole, observou-se variação do teor entre os diferentes lotes e variação na estimativa do desvio-padrão.

A bureta foi devidamente calibrada e apresentou erro médio de $\pm 0,004\text{mL}$, dentro do limite de tolerância do instrumento ($\pm 0,03\text{mL}$).

Os resultados das análises contidas nas bulas dos medicamentos são demonstrados no Quadro 01:

Quadro 1 – Resultados das análises contidas nas bulas dos medicamentos.

	R1		R2		R3		S1		S2		S3		S4	
	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N
Nome comercial ou marca do medicamento.	X		X		X		X		X		X		X	
Definir uso adulto ou uso pediátrico	X		X		X		X		X		X		X	
Citar a denominação genérica do(s) princípio(s) ativo(s), utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB)	X		X		X		X		X		X		X	
Definir a forma farmacêutica	X		X		X		X		X		X		X	
Definir a via de administração	X		X		X		X		X		X		X	
Quantidade total de peso, volume líquido ou	X		X		X		X		X		X		X	

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amelia Albergaria Estrela

unidades farmacotécnicas													
Ação terapêutica ou PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?	X		X		X		X		X		X		X
Ações do medicamento ou COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?	X		X		X		X		X		X		X
Contraindicações ou QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X		X		X		X		X
Advertências e precauções ou O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X		X		X		X		X
Cuidados específicos para o armazenamento ou ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X		X		X		X		X
Principais orientações ou COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	X		X		X		X		X		X		X
Incluir a seguinte frase, em negrito: "Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os	X*		X*		X*		X*		X*		X*		X*

RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amelia Albergaria Estrela

sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista”.															
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*Existe a informação, porém não com as mesmas palavras.

Fonte: Do autor, 2021.

O Quadro 1 apresenta as análises das bulas, e mostra que quase todos os requisitos estabelecidos pela resolução são cumpridos, com exceção da seguinte frase: “Siga corretamente o modo de usar. Em caso de dúvidas sobre este medicamento, procure orientação do farmacêutico. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação de seu médico ou cirurgião-dentista”. A mesma, de acordo com RDC nº 47/2009, deveria estar disposta nas bulas exatamente da maneira como é citada, mas apresenta-se com outras palavras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2019), o teor do fármaco em comprimidos deverá estar entre 90,0% e 110,0% da quantidade declarada de ibuprofeno. Das sete amostras analisadas, S2, S4, S5 e S6 apresentaram os teores médios 103,34%, 90,45%, 95,69% e 92,20%, respectivamente, atendendo aos padrões estabelecidos pelo compêndio oficial. Já os teores médios das amostras R1, S1 e S3 apresentaram 74,72%, 81,49% e 84,77% respectivamente, não atendendo aos padrões estabelecidos.

Em relação à normatização das bulas, todas as amostras cumpriram os requisitos exigidos pela ANVISA, visto que é um ponto muito importante para a confiança da população nos medicamentos, pois é a bula que apresenta informações de suma importância ao conhecimento do paciente, tendo que ser clara e precisa com estes dados. A RDC 47/2009 mostra que existem normas para favorecer a compreensão do consumidor que devem ser seguidas.

Diante desses resultados, precisa-se de um maior rigor na indústria farmacêutica no controle de qualidade e intensificação de fiscalizações sanitárias para garantir que o medicamento seja produzido sob rigoroso controle pois concentrações superiores ou inferiores de um determinado fármaco podem vir a alterar e prejudicar uma terapia, agravando até o estado do paciente.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, H. E. P. P. J. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno**. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Porto, Porto, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Resolução nº 47**, 08 de setembro de 2009. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 set. 2009b. Seção 1, p. 40.



RECISATEC – REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA

ISSN 2763-8405

DETERMINAÇÃO DO TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO EM CÁPSULAS GELATINOSAS DE
IBUPROFENO 400 MG DISPONÍVEIS COMERCIALMENTE EM FARMÁCIAS
Amanda Meireles Mendes, Maria Amelia Albergaria Estrela

BRASIL. **FARMACOPEIA BRASILEIRA**. 6. ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Brasília: ANVISA, 2019. 299p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacopeia>. Acesso em: 06 abril 2021.

COSTA, T. M. **Identificação dos parâmetros críticos de processo relacionados à velocidade de dissolução de comprimidos de ibuprofeno por abordagem *Quality by Design***. Dissertação (Mestrado) - Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2016.

GONDIM, A. L. O.; MARTINS, A. A. R.; RANGEL, A. C. P. B.; ARAÚJO, A. F. V.; CARVALHO, G. S.; LIMA, A. L.; ALENCAR, J.; MENDONÇA, M. C.; ESTRELA, M. A. A. Análise quantitativa de ibuprofeno em comprimidos de 600 mg disponíveis comercialmente. **Revista de Saúde da Faciplac.**, v. 4, n. 2, p. 76-87, 2017.

HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2017.

LOPES, G. L. N.; NASCIMENTO, M. O.; CIRÍACO, S. L.; LEAL, L. H. C.; BERTINEZ, V. C.; CARVALHO, A. L. M. Influência das variáveis de processo na obtenção de cápsulas gelatinosas duras de ibuprofeno em farmácia universitária. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 4, p. 59-62, 2015.

PEREIRA, G. C.; BARBOSA, N. A.; SOUZA, V. O.; LIMA, R. Q.; SILVA, M. T. Avaliação da qualidade dos comprimidos de ibuprofeno vendidos irregularmente no centro de Manaus em comparação aos medicamentos comercializados em drogarias. **Braz. J. Technol.**, v. 3, n. 4, p. 160-168, 2020.

OLIVEIRA, V. C. B.; CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 11, n. 1, p. 56-64, 2014.

ROVERI, F. L.; FARIA, L. G. RIBEIRO-NETO, L. M.; SILVA, A. M. Avaliação da aplicação de método espectrofotométrico para determinação do teor de ibuprofeno em diferentes formas farmacêuticas. **Rev. Bras. Farm.**, p. 93, n. 2, p.186-190, 2012.

SILVA, F. J.; RODRIGUES, M. H.; FREITAS, T. M.; PINTO, M. V. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, v. 7, n. 1, p. 151-162, 2014.

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