



Acta Scientiarum. Health Sciences

ISSN: 1679-9291

eduem@uem.br

Universidade Estadual de Maringá

Brasil

Rigobello, Camila; Gasparetto, Altair Vinícius; Diniz, Andréa; Rabito, Mirela Fulgencio; Nery, Marlene
Maria Fregonezi

Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol

Acta Scientiarum. Health Sciences, vol. 35, núm. 1, enero-junio, 2013, pp. 85-90

Universidade Estadual de Maringá

Maringá, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307226203012>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol

Camila Rigobello, Altair Vinícius Gasparetto, Andréa Diniz, Mirela Fulgencio Rabito e Marlene Maria Fregonezi Nery*

¹Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Av. Robert Koch, 60, 86039-440, Londrina, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: fregonezinery@hotmail.com

RESUMO. O presente trabalho objetivou avaliar a equivalência farmacêutica de comprimidos de cloridrato de propranolol 40,00 mg, por meio de testes físicos e físico-químicos de qualidade, tais como: variação de peso, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo, dissolução e perfil de dissolução. Realizou-se estudo comparativo de comprimidos provenientes de três laboratórios, denominados de A (referência), B (genérico) e C (similar), sendo dois lotes distintos e aleatórios de cada. Todos os produtos apresentaram resultados satisfatórios nos testes farmacopeicos de qualidade a que foram submetidos, entretanto os resultados dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol das amostras B1, B2, C1 e C2 demonstraram que, se comparados ao perfil do medicamento referência Lote 1 (A1), os medicamentos similares não são equivalentes farmacêuticos, porém quando comparados ao medicamento referência Lote 2 (A2) somente o medicamento genérico, amostra B2, não foi considerado equivalente farmacêutico. A falta de homogeneidade entre lotes do medicamento referência pode gerar equívocos na análise comparativa a outras marcas.

Palavras-chave: hipertensão arterial, controle de qualidade, equivalência.

Assessment of quality and dissolution profile of propranolol hydrochloride tablets

ABSTRACT. The present study aimed to evaluate the pharmaceutical equivalence of propranolol hydrochloride tablets, through physical and physical-chemical quality tests such as weight variation, friability, assay, uniformity of dosage units, dissolution test and dissolution profile. A comparative study was carried out with tablets from three laboratories, designated as A (reference), B (generic) and C (similar), with two different and random batches. All products showed satisfactory results in pharmacopoeial quality tests, however, the results of the propranolol hydrochloride dissolution profiles of the samples B1, B2, C1 and C2 evidenced that, when compared to the reference A1, the similar medicines are not pharmaceutically equivalent, but when compared to the reference A2 only the generic medicine B2 was not considered pharmaceutically equivalent. The homogeneity lack between reference medicines batches can lead to mistakes in comparison to other brands.

Keywords: hypertension, quality control, bioequivalence.

Introdução

O cloridrato de propranolol (Figura 1), quimicamente conhecido como 1-isopropilamino-3-(naftiloxi)-2-propanol, é classificado como um antagonista beta-adrenérgico não-seletivo, visto que interage com os receptores β_1 e β_2 com igual afinidade.

É um dos fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão arterial, principalmente quando está associada às doenças cardiovasculares como angina do peito, infarto do miocárdio e arritmias (GOODMAN; GILMAN, 2011). Na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename de 2010 (BRASIL, 2010a) - consta o cloridrato de propranolol com indicação para o alívio da enxaqueca, tratamento de

arritmias e de cardiopatia isquêmica. Está incluído também na classe de medicamentos antitireoidianos e de anti-hipertensivos para uso em crianças. É um medicamento de fácil acesso à população por ter baixo custo e ser amplamente prescrito por médicos.

Apresenta-se nas formas de comprimidos de 10,00, 40,00 e 80,00 mg, solução oral 1,00 mg mL⁻¹ e solução injetável 10,00 mg mL⁻¹. Atualmente, há, no Brasil, 22 especialidades de cloridrato de propranolol registradas como medicamento genérico e 39 como similar (CONSULTA REMÉDIOS, 2011). A diversidade de fabricantes, associada à relevância da indicação deste medicamento, sugere atenção maior ao controle de qualidade do mesmo (CARDOSO et al., 2006). Alguns fatores que

podem alterar a liberação e a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, com o comprometimento da biodisponibilidade dos quais se destacam: processo de obtenção do fármaco (polimorfismo e comportamento estereoquímico das moléculas), propriedades físico-químicas (tamanho das partículas, higroscopicidade e solubilidade), natureza dos excipientes que compõem a formulação e tecnologia de fabricação (STORPIRTIS et al., 2004).

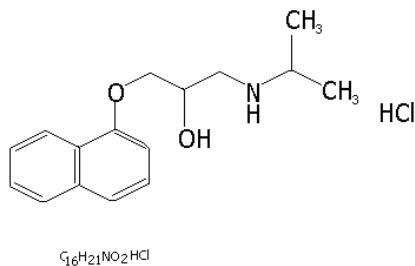


Figura 1. Estrutura química do cloridrato de propranolol.

O controle de qualidade é um requisito das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e deve ser cumprido em todas as etapas de produção do medicamento, com a finalidade de evitar falhas e detectar desvios da qualidade do produto capazes de implicar em riscos ao paciente, já que podem levar a ineficácia, aumento de toxicidade e até a morte (NUNAN et al., 2003).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é responsável pela inspeção e fiscalização de medicamentos. Este órgão dita, por meio de inúmeras normas (Resoluções e Portarias), as atividades que devem ser adotadas pelas empresas produtoras de medicamentos (GIL, 2010), como também determinam quais farmacopeias que devem ser seguidas (BRASIL, 2003) para garantia de ensaios que assegurem a qualidade do produto.

No mercado farmacêutico brasileiro, encontra-se o cloridrato de propranolol registrado como referência, genérico e similar. A intercambialidade é uma atividade legal, conceituada na Lei n. 9.787 de 10/2/1999, a qual o prescritor, diante de uma série de produtos no mercado com o mesmo fim terapêutico ou profilático, opta pela substituição de um medicamento referência por seu genérico (STORPIRTIS et al., 2004).

A intercambialidade entre as categorias de medicamentos é determinada por meio de estudos comparativos de equivalência farmacêutica (STORPIRTIS et al., 2004). Este estudo implica na execução de testes físico e físico-químicos, entre o medicamento candidato a genérico ou similar e seu respectivo medicamento referência.

Para fins de registro, os medicamentos genéricos e similares devem cumprir em sua totalidade com os requisitos farmacopeicos da monografia individual, além do ensaio de perfil de dissolução, com o objetivo de verificar a conformidade das formulações de acordo com as especificações estabelecidas e garantir a segurança, qualidade e eficácia (STORPIRTIS, 1999). Pelas diferenças significativas de custo entre medicamentos genéricos e similares com relação ao referência, surgem entre consumidores e até profissionais da saúde dúvidas acerca da qualidade e eficácia desses medicamentos.

Diante disso, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a qualidade e a equivalência farmacêutica de comprimidos contendo cloridrato de propranolol 40,00 mg disponíveis no mercado brasileiro.

Material e métodos

Foram avaliados comprimidos de cloridrato de propranolol 40,00 mg, adquiridos em farmácias comerciais provenientes de três empresas, sendo dois lotes distintos e aleatórios (1 e 2) de cada. As amostras foram designadas: A1 e A2 (medicamento referência), B1 e B2 (medicamento genérico) e C1 e C2 (medicamento similar). A substância química de referência utilizada foi o cloridrato de propranolol, padrão secundário (99,89%). Os reagentes utilizados foram de grau analítico (ácido clorídrico 1,0% e metanol) e água destilada.

Ensaio de qualidade

As metodologias utilizadas foram realizadas conforme descrito na Farmacopeia Brasileira IV (1988).

Peso médio

Foram pesados (balança analítica Mettler AE-200), individualmente, 20 comprimidos de cada amostra.

Friabilidade

A friabilidade foi calculada pela diferença do peso inicial pelo peso final de 20 unidades de cada amostra (Friabilômetro Erweka TA-200).

Determinação de teor de cloridrato de propranolol

Preparo da solução padrão: Pesaram-se exatamente 20,00 mg de padrão de cloridrato de propranolol e transferiram-se para balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se 20 mL de água destilada e agitaram-se no ultrassom por 10 min., adicionaram-se 50 mL de metanol e agitaram-se por mais 20 min. O volume foi completado com

metanol e após a filtração foram transferidos 10 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completado o volume com metanol, obtendo-se uma solução de 0,04 mg mL⁻¹ de cloridrato de propranolol.

Preparo da solução amostra: vinte unidades de cada amostra foram trituradas e a quantidade do pó equivalente a 20,00 mg de cloridrato de propranolol foi pesada, em triplicata. Posteriormente procedeu-se conforme preparo da solução padrão.

A concentração da solução padrão e amostra foram determinadas em espectrofotômetro (UV-VIS, Shimadzu 160-A) a 290 nm, usando metanol como branco.

Determinação da uniformidade de doses unitárias

O procedimento foi realizado utilizando-se o método de uniformidade de conteúdo.

Procedimento: Transferiram-se, individualmente, dez unidades de cada amostra para balão volumétrico de 100 mL. Adicionaram-se 5 mL de ácido clorídrico 1% (v v⁻¹) e agitaram-se até completa desintegração do comprimido. Acrescentaram-se 70 mL de metanol e submeteram-se à solução à agitação em ultrassom por 10 min. Completou-se o volume com metanol e filtrou-se a solução. Transferiram-se 5 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume com metanol, obtendo-se solução final com concentração de 0,04 mg mL⁻¹ de cloridrato de propranolol. Preparou-se uma solução padrão segundo o mesmo procedimento. As leituras das absorvâncias das soluções foram realizadas em espectrofotômetro a 290 nm, utilizando metanol para zerar o equipamento.

Dissolução

Utilizou-se dissolutor Erweka, modelo DT-6 com aparato cesta, velocidade de 100 rpm por 30 min. e como meio de dissolução 1.000 mL de ácido clorídrico 1% (v v⁻¹) a 37°C. O teste foi realizado com seis unidades de cada amostra. Após 30 minutos as amostras foram coletadas e filtradas. Preparou-se solução padrão na concentração de 0,04 mg mL⁻¹ de cloridrato de propranolol em ácido clorídrico 1% (v v⁻¹). As porcentagens dissolvidas foram determinadas em espectrofotômetro a 289 nm, utilizando ácido clorídrico 1% (v v⁻¹) para zerar o equipamento.

Perfil de dissolução

O teste foi realizado com 12 unidades de cada amostra, utilizando-se as mesmas condições descritas no teste de dissolução. Coletaram-se alíquotas de 10 mL nos tempos 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 min., o mesmo volume de meio foi repostado após cada coleta e procedeu-se conforme ensaio de dissolução.

Análise estatística

Os perfis de dissolução foram comparados estatisticamente, utilizando os valores de Eficiência de Dissolução (ED%), por meio da Análise de Variância (Anova) e teste de Tukey.

Resultados e discussão

Na avaliação das características organolépticas, não foram detectadas alterações referentes ao aspecto, cor e odor das amostras analisadas.

O peso do comprimido garante ao produto a dose terapêutica e, portanto, a sua eficácia no tratamento (MOISES, 2006).

A friabilidade traduz a resistência mecânica do comprimido ao desgaste, que pode ser causada por choques mecânicos decorrentes de processos industriais, tais como, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição. Comprimidos que tendem a liberar pó ou pequenos fragmentos, podem apresentar variação de peso ou de uniformidade de conteúdo (LIMA et al., 2005).

A determinação do teor do princípio ativo permite verificar se a quantidade de fármaco declarada no rótulo do produto atende às especificações. Teores abaixo do limite especificado podem levar à falha no tratamento, enquanto teores acima podem resultar em efeitos adversos e/ou tóxicos.

Os resultados dos testes de peso médio (n = 20), friabilidade (n = 20) e teor (n = 3) encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Resultado de variação de peso, friabilidade e teor de cloridrato de propranolol em comprimidos de 40 mg das amostras A, B e C, Lotes 1 e 2.

Amostras	Peso médio (mg)	Friabilidade (%)	Teor (%)
A1	197,96 (194,0; 201,5) ± 1,14*	0,33	104,72 (1,66)*
A2	196,32 (188,7; 203,6) ± 4,26*	0,21	102,06 (0,96)*
B1	201,77 (198,0; 207,0) ± 1,16*	0,26	106,86 (3,18)*
B2	198,99 (187,8; 205,9) ± 4,44*	0,25	103,17 (1,16)*
C1	158,70 (153,7; 166,0) ± 1,78*	0,15	106,64 (0,26)*
C2	158,70 (154,6; 162,7) ± 2,13*	0,18	104,32 (0,72)*

() : peso mínimo e máximo; ()*: Desvio-padrão; Teor: solução de concentração de 0,04% em metanol.

A monografia oficial determina que comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg podem apresentar uma variação individual de peso das unidades de ± 7,5%. Em relação à friabilidade, o máximo tolerado é de 1,5% e ao teor, permite-se variação de 90-110% da quantidade declarada de cloridrato de propranolol. Todas as amostras atenderam às especificações para estes parâmetros.

Observa-se, no ensaio de peso médio, que todas as amostras foram significativamente diferentes entre os lotes de cada produto (referência, genérico e similar). Esses resultados sugerem que houve variação no

processo produtivo destes medicamentos nas três empresas produtoras dos medicamentos testados.

A determinação da uniformidade de doses unitárias é importante para avaliar se o processo de mistura da formulação é eficiente, resultando na garantia de que cada unidade contenha a mesma dose. Esta característica é de extrema importância no tratamento de patologias crônicas que necessitam do uso de medicamentos contínuos uma vez que alterações na dose podem gerar o comprometimento do tratamento e possíveis agravos nos quadros patológicos. No caso do medicamento cloridrato de propranolol, por ser utilizados para o controle da Hipertensão Arterial, baixas doses podem gerar oscilações na pressão sanguínea o que é preocupante, pois estas podem ser assintomáticas.

Como na monografia do propranolol, um método especial para determinação da uniformidade de dose unitária é indicado, deve-se proceder ao cálculo do Fator de Correção (F). Este fator é obtido pela massa do fármaco equivalente à dose unitária média da forma farmacêutica utilizando os resultados obtidos no ensaio do doseamento (a) e no doseamento pelo método especial (b). O F é calculado pelo quociente desses dois valores ($F = a/b$). Se $1,030 < F < 1,100$ ou $0,900 < F < 0,970$ efetua-se a correção da massa do fármaco em cada unidade multiplicando-as por F (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1996).

Os valores de F para os produtos A1, A2, B1, B2, C1 e C2 foram 1,049 e 0,97; 1,058 e 0,98; 1,049 e 0,98, respectivamente. Os valores individuais obtidos no teste de uniformidade de conteúdo das amostras que apresentaram F dentro dos intervalos anteriormente mencionados foram recalculados utilizando-se os respectivos fatores de correção (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados da uniformidade de conteúdo de comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg. Amostra A, B e C, Lotes 1 e 2.

UN.	Uniformidade de Conteúdo (%)					
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
1	105,86	103,83	107,20	99,64	111,04	102,83
2	105,02	103,63	110,29	98,03	113,45	102,81
3	104,86	102,03	107,36	97,57	108,61	103,03
4	107,87	100,87	109,70	99,80	111,30	104,22
5	104,66	100,29	110,55	98,93	112,44	102,99
6	107,42	103,16	111,88	97,82	110,23	104,94
7	105,04	103,86	112,80	101,34	113,86	103,15
8	107,05	105,12	114,44	98,98	110,49	104,63
9	105,00	102,60	113,12	98,74	111,95	102,96
10	106,31	105,40	113,26	101,79	114,66	103,86
*DPR	1,58	1,61	2,24	1,42	1,92	0,77

Ao analisar os resultados do ensaio de determinação da uniformidade de conteúdo verifica-

se que todas as unidades testadas estão entre 85 e 115% do valor do fármaco declarado e apresentam desvio-padrão relativo menor que 6, obedecendo aos critérios especificados para aprovação dos produtos neste ensaio.

Pode-se inferir que a tecnologia de produção utilizada pelas três empresas, proporciona, para todos os medicamentos, homogeneidade da mistura e distribuição do cloridrato de propranolol nos comprimidos. Percebe-se que todos os valores de uniformidade de conteúdo que necessitaram de correção foram referentes ao lote 2 das amostras A, B e C.

A liberação do fármaco de um comprimido depende de dois processos principais: desintegração e dissolução. Já que a desintegração do comprimido não é uma garantia de que o fármaco seja liberado, a dissolução é decisiva na biodisponibilidade do mesmo. A taxa e a extensão de dissolução do fármaco são influenciadas por várias características da formulação e/ou da forma farmacêutica, entre elas: tamanho e forma das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes, tempos de mistura, uniformidade e umidade dos pós e grânulos (LIMA et al., 2005).

Os resultados obtidos no teste de dissolução de cada amostra encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Porcentagem dissolvida de cloridrato de propranolol 40 mg. Amostra A, B e C, Lotes 1 e 2.

Cuba	Dissolução (%)					
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
1	91,35	94,00	95,75	93,19	95,98	93,07
2	100,50	102,58	94,71	93,30	96,79	92,03
3	93,78	91,22	98,99	91,10	96,44	95,16
4	97,14	94,12	95,98	86,70	99,80	94,00
5	97,49	91,22	97,96	97,25	94,84	95,16
6	94,01	95,51	94,59	93,30	97,60	95,97

A farmacopeia Brasileira 4^a ed. especifica que a tolerância (T) do cloridrato de propranolol é de 75%. O critério de aceitação para este teste determina que o produto pode ser aprovado no Estágio 1 (E1) se todas as unidades apresentarem porcentagem dissolvida no meio de dissolução no tempo de 30 min. maior ou igual a $T + 5\%$ (78,75%). Todas as amostras analisadas foram aprovadas no E1.

Os resultados, apesar de estarem dentro dos limites especificados, apontaram diferenças entre lotes para os medicamentos referência genérico e similar, podendo sugerir que o processo produtivo não é constante.

A comparação de perfis é útil para se conhecer o comportamento de medicamentos antes de submetê-los ao estudo de bioequivalência e é obrigatório para solicitação de registro de produtos.

Na Figura 2 são apresentados os perfis de dissolução ($n=12$) dos produtos A, B e C, Lotes 1 e 2.

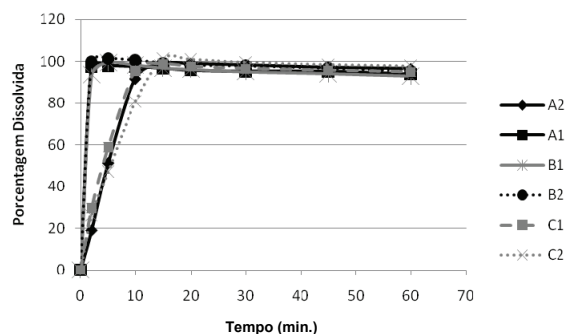


Figura 2. Perfil de dissolução das amostras A1, A2, B1, B2, C1 e C2.

Conforme a Resolução RDC n. 31 (BRASIL, 2010b), a comparação da curva obtida no ensaio de perfil de dissolução é comparada empregando-se o Método Modelo Independente Simples em que se emprega um fator de similaridade (F_2). Entretanto, nos casos em que a dissolução for muito rápida, F_2 perde o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo, desta forma a determinação da similaridade foi feita pela Eficiência de Dissolução ($ED\%$), calculada pela medida das áreas sob a curva dos perfis de dissolução de cada produto.

Os valores de $ED\%$ obtidos foram: 94,28 e 92,48; 91,87 e 96,32%; 85,47 e 89,77% para as amostras A1, A2, B1, B2, C1 e C2, respectivamente.

A análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey, a partir dos dados de $ED\%$, foi realizada para comparar os medicamentos genéricos e similares com os medicamentos referências A1 e A2, separadamente. As amostras C1 e C2 (similares) apresentaram diferenças estatisticamente significativas com relação à amostra A1 (referência), sendo $p < 0,05$ (0,0098 e 0,0047) e a amostra B2 (genérico) com relação à amostra A2 (referência) ($p = 0,0411$).

Neste estudo, os resultados dos perfis de dissolução do cloridrato de propranolol das amostras B1 e B2 (genérico) e C1 e C2 (similar) demonstraram que, se comparados ao perfil do medicamento referência Lote 1 (A1), os medicamentos similares não são equivalentes farmacêuticos, porém quando comparados ao medicamento referência Lote 2 (A2) somente o medicamento genérico, amostra B2, não foi considerado equivalente farmacêutico.

Outros estudos de equivalência farmacêutica de diversos medicamentos genéricos e similares têm demonstrado diferença significativa do perfil de liberação do fármaco, demonstrando, que muitas vezes não são intercambiáveis. Rodrigues et al. (2006) avaliaram três formulações contendo propranolol, e observaram que somente uma era

intercambiável com o medicamento referência. Volonté et al. (2005) avaliaram a equivalência farmacêutica de cinco marcas do mesmo produto, e concluíram que uma marca não era equivalente.

Diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os perfis de dissolução de medicamentos similar e genérico em relação ao referência foram encontradas em estudo realizados comprimidos contendo captopril por Linsbink et al. (2008). Já Bortoluzzi e Laporta (2008), quando analisaram quatro marcas de comprimidos similares contendo cimetidina, constataram que uma não apresentou o perfil de dissolução equivalente ao medicamento referência.

A Resolução RDC n. 31 (BRASIL, 2010b) não menciona a realização dos testes de perfil de dissolução com mais de um lote do medicamento teste bem como do medicamento referência. Desta forma, a falta de homogeneidade entre lotes do próprio medicamento referência pode gerar equívocos na análise comparativa a outras marcas.

Os dados aqui apresentados evidenciam que o sistema de fiscalização pode ser falho e as consequências dessa lacuna podem atingir diretamente o consumidor dos medicamentos testados. Isso porque o cloridrato de propranolol é um produto de alta solubilidade e alta permeabilidade, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica proposto por Amidon et al. (1995) e, portanto, alterações de parâmetros que possam modificar o comportamento de dissolução do cloridrato propranolol, podem alterar a sua biodisponibilidade. Como consequência, pode-se ter alterações não-previstas de resposta clínica, levando o paciente a estabelecer um Problema Relacionado a Medicamento (PRM).

Conclusão

As amostras A1, A2, B1, B2, C1 e C2 cumpriram com todos os parâmetros farmacopeicos de qualidade: peso médio, friabilidade, teor e uniformidade de conteúdo. No entanto, foi possível confirmar a equivalência farmacêutica apenas da amostra B1, pois foi a única que apresentou similaridade com os dois lotes de medicamentos referência (A1 e A2). Diferenças no perfil de dissolução podem refletir na biodisponibilidade do cloridrato de propranolol e consequentemente no tempo e extensão dos efeitos esperados deste medicamento.

Agradecimentos

Ao Laboratório Iquego (Indústria Química do Estado de Goiás), pela doação do padrão secundário de cloridrato de propranolol.

Referências

- AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disciplinarum Scientia**, v. 8, n. 1, p. 21-38, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação nacional de medicamentos essenciais**. 7. ed. Brasília: Editora MS, 2010a.
- BRASIL. **Resolução RDC n. 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, 12 de agosto. Brasília, 2010b.
- BRASIL. **Resolução RDC n. 79 de 11 de abril de 2003**. Trata da admissibilidade de códigos farmacêuticos estrangeiros como referência no controle de qualidade de insumos e produtos farmacêuticos. Brasília: Diário Oficial da União, 14 de abril. Brasília, 2003.
- CARDOSO, S. G.; BAJERSKI, L.; DONADEL, M. M.; DORFEY, B. Desenvolvimento de método de dissolução e estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo cetirizina. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 26, n. 1, p. 108-114, 2006.
- CONSULTA REMÉDIOS. Disponível em: <<http://www.consultaremedios.com.br>>. Acesso em: 26 jun. 2011.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Ateneu, 1988.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Ateneu, 1996. v. 1.6. (Fascículo).
- GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2001.
- LIMA, A. C.; MICHELIN, D. C.; CRUZ, M. R.; SANTOS, M. R.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F.; CHAUD, M. V. Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. **Saúde em Revista**, v. 7, n. 15, p. 39-43, 2005.
- LINSBINSK, L. M.; MUSY, C. M.; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.
- MOISES, R. P. Tecnologia de Produção de Comprimidos. **Fármacos e Medicamentos**, v. 7, n. 38, p. 38-46, 2006.
- NUNAN, E. A.; GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Controle de qualidade de produtos farmacêuticos. In: GOMES, M. J. V. M. (Ed.). **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 251-271.
- RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; CRUZ, A. P.; FOPPA, T.; CARDOSO, T. M.; SILVA, M. A. S. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3-4, p. 16-21, 2006.
- STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos**. São Paulo: [s.n.], 1999.
- STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, 2004.
- VOLONTÉ, M. G.; ESCALES, M. C.; GORRITI, C. Equivalencia farmacêutica de comprimidos conteniendo Cloridrato de Propranolol. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 24, n. 4, p. 538-42, 2005.

Received on January 20, 2010.

Accepted on June 28, 2011.

License information: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.