

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS /CTM
ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIA INDUSTRIAL FARMACÊUTICA

MONIQUE SILVA DOS SANTOS

O IMPACTO DA 5ª EDIÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA:
O ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
HIDROCLOROTIAZIDA 25mg

Rio de Janeiro

2013

MONIQUE SILVA DOS SANTOS

**O IMPACTO DA 5ª EDIÇÃO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA:
O ENSAIO DE DISSOLUÇÃO DE HIDROCLOROTIAZIDA 25mg**

**Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação
Lato Sensu como requisito para obtenção do título de
Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas**

Orientador: Prof. Mary Gomes Barros, MSc

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S237i

Santos, Monique Silva dos

O impacto da 5ª edição da farmacopeia brasileira: o ensaio de dissolução de hidroclorotiazida 25mg. / Monique Silva dos Santos – Rio de Janeiro, 2013.

XII, 25f. : il. 30 cm.

Orientadora: MSc. Mary Gomes de Barros

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 35-37

1. Farmacopeia brasileira. 2. United States Pharmacopeia-National Formulary. 3. Dissolução. 4. Hidroclorotiazida. I. Título.

CDD 615.11

MONIQUE SILVA DOS SANTOS

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Aprovada em _____ / _____ / _____

BANCA EXAMINADORA

MSc. Mary Gomes de Barros

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz

Orientadora

Dra Maria das Dores Dutra Behrens

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz

Dra Carla Junqueira Moragas Tellis

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fundação Oswaldo Cruz

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, o que seria de mim sem a fé que eu tenho nele.

Aos meus pais, Lídia e Cláudio, a meus irmãos, Danilo e Beatriz, às minhas avós, minhas queridas Marias, e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Agradeço também ao meu noivo, Rodrigo, que, de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, apoiando-me nos momentos de dificuldades, principalmente quando estava atarefada com as questões do casamento, lua de mel, trabalho e monografia.

À primeira orientadora Shirley Trajano, que deu início ao meu tema. Agradeço a atenção e por me indicar a Mary Gomes.

À orientadora Mary Gomes Barros, pela paciência, incentivo, e disponibilização das noites passadas em Farmanguinhos, que tornaram possível a conclusão desta monografia.

Aos amigos e colegas de trabalho, Bárbara, Carolina, Cide, Diogo, Eduardos, Jullyane, Leandro e Renata pelo incentivo e pelo apoio constantes.

RESUMO

Devido à obrigatoriedade da adoção das normas e especificações da Farmacopeia Brasileira 5 (FB5), conforme determinado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), este trabalho de conclusão de curso (TCC) teve como objetivo avaliar o impacto desta implementação na rotina analítica de um controle de qualidade de indústria farmacêutica, ao comparar os parâmetros da metodologia de dissolução, preconizada nas monografias da Farmacopeia Brasileira 4 (FB4), da FB5 e da 35ª edição da *United States Pharmacopea (USP-NF35)*.

A dissolução foi realizada com as três rotinas do teste em dois lotes de medicamento do comprimido de hidroclorotiazida (HCLTZ) 25mg, fármaco diurético utilizado como tratamento da hipertensão arterial.

Os resultados mostraram que, dentre os três compêndios utilizados, a *USP-NF35* apresentou o maior percentual dissolvido (Q), demonstrando que o fator determinante para dissolução deste fármaco é o tempo maior de análise (60 minutos).

A diferença do Q entre as três monografias obteve variação significativa (15,6%), discrepância que pode comprometer a qualidade da análise, e, por consequência, reprovar um lote de medicamento. Através do estudo comparativo foi avaliado o impacto negativo do processo analítico apresentado pela FB5. Alterações analíticas podem ser solicitadas/questionadas aos órgãos competentes, para contribuir com o desenvolvimento tecnológico e evolução da FB.

ABSTRACT

Due to the mandatory adoption of the standards and specifications of the Brazilian Pharmacopeia 5 (FB5), as determined by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), this completion of course work aimed to evaluate the impact of this implementation in routine analytical quality control of the pharmaceutical industry, to compare the parameters of the dissolution methodology adopted in the Brazilian Pharmacopoeia monographs 4 (FB4), FB5 and the 35th edition of the United States Pharmacopeia (USP-NF35).

The dissolution was carried out with three test routines in two batches of the drug hydrochlorothiazide tablets (HCLTZ) 25mg, drug used as a diuretic for the treatment of hypertension

The results showed that among the three compendias used USP-NF35 had the highest percentage dissolved (Q), demonstrating that the determining factor for the dissolution of the drug is a longer analysis (60 minutes).

The difference of Q between the three monographs obtained significant variation (15.6%), a discrepancy which may compromise the quality of analysis, and consequently lead to disapproval of batch's medicine. Through a comparative study evaluated the negative impact of the analytical process presented by FB5. Analytical alterations can be requested / asked the competent organs, to contribute to the technological development and evolution of FB.

LISTA DE FIGURAS

Identificação	Título	Página
Figura 01	Percentual de homens adultos com hipertensão arterial	20
Figura 02	Percentual de mulheres adultas com hipertensão arterial.....	20
Figura 03	Perfil de tratamento não farmacológico e de tratamento farmacológico da hipertensão arterial.....	21
Figura 04	Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida.....	23
Figura 05	Dissolutor <i>Distek Evolution</i> 6100	26
Figura 06	Esquema da cuba de dissolução com o aparato cesta.....	27
Figura 07	Percentual de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida por farmacopeia.....	30
Figura 08	Comparativo do percentual de dissolução do medicamento Clorana® conforme FB4, FB5 e USP-NF35.....	31
Figura 09	Comparativo do percentual de dissolução do medicamento teste conforme FB4, FB5 e USP-NF35.....	31

LISTA DE TABELAS

Identificação	Título	Página
Tabela 01	Parâmetros de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida.....	28
Tabela 02	Comparação do percentual dissolvido do medicamento Clorana®.....	32
Tabela 03	Comparação do percentual dissolvido do medicamento teste	32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CFB – Comissão da Farmacopeia Brasileira

Cofar – Coordenação da Farmacopeia Brasileira

DF – Distrito Federal

FB – Farmacopeia Brasileira

FB4 – Farmacopeia Brasileira 4ª Edição

FB5 – Farmacopeia Brasileira 5ª Edição

HA – Hipertensão Arterial

HCl – Ácido Clorídrico

HCLTZ – Hidroclorotiazida

p/v – peso/volume

Q - Percentual Dissolvido

RE – Resolução

RPM – Rotação por Minuto

SQR – Substância Química de Referência

TCC – Trabalho de Conclusão de Curso

USP – Farmacopeia Americana

USP-NF35 – United States Pharmacopeia – National Formulary 35ª Edição

UV – Ultravioleta Visível

Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

Título	Página
1. INTRODUÇÃO	13
2. DESENVOLVIMENTO	14
2.1 Revisão da Literatura	14
2.2 Revisão da Legislação Sanitária	16
2.3 Hipertensão Arterial	18
2.4 Tratamento da hipertensão arterial.....	20
2.4.1 Tratamento não farmacológico da hipertensão arterial.....	21
2.4.2 Tratamento farmacológico da hipertensão arterial.....	21
2.4.2.1 Tratamento farmacológico da hipertensão arterial com o medicamento hidroclorotiazida.....	21
2.5 Metodologia analítica para comprimidos de hidroclorotiazida..	23
2.5.1 Ensaio de dissolução	23
2.5.2 Ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida.....	24
2.5.2.1 Recursos analíticos do ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida.....	25
2.5.2.2 Condições analíticas do ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida	27
2.5.2.3 Soluções utilizadas no ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida.....	28
2.5.2.4 Análises das soluções da substância padrão e das amostras do medicamento Clorana® e do medicamento teste.....	29

2.5.2.5 Critério de aprovação do ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida.....	29
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4. CONCLUSÃO	34
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

O termo farmacopeia, segundo ANSEL, origina-se do grego *pharmakon*, que significa substância medicinal, e *poiein* que significa fazer. Portanto, utilizando estes dois conceitos, pode-se concluir que farmacopeia indica as especificações requeridas para fazer ou preparar um medicamento (ANSEL, 2007).

Estes compêndios estabelecem, dentre outras questões, os requisitos mínimos de qualidade e segurança para fármacos e medicamentos, especialmente dos medicamentos, apoiando as ações de regulação sanitária. Existem várias farmacopeias por todo o mundo, e, dentre estas pode-se citar o compêndio oficial nacional – Farmacopeia Brasileira (FB) - e a americana - *United States Pharmacopea (USP-NF35)* (BRASIL, 2003).

A primeira edição da FB foi publicada em 1926, sendo que a monografia de comprimidos de hidroclorotiazida (HCLTZ), objeto deste estudo, foi inicialmente inserida na quarta edição da FB (FB4) em 1996. A FB4 foi substituída pela quinta versão (FB5) em 2010. Tendo o objetivo de avaliar o impacto das alterações nas rotinas analíticas obrigatórias do controle de qualidade, este Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) selecionou um ensaio analítico, o teste de dissolução, dentre os vários apresentados nas versões da FB (FB4 e FB5) e na *USP-NF35* (FARMACOPEIA, 1996).

O ensaio de dissolução consiste na avaliação da cedência do fármaco, uma substância sólida, para um meio pré-estabelecido (MARQUES, 2009; SOUZA, 2007).

As três rotinas do ensaio selecionado foram aplicadas a um mesmo lote de Medicamento de Referência¹ e a um Medicamento Teste². Os resultados analíticos obtidos foram avaliados para configurar se os ensaios são coerentes ou apresentam discrepâncias que podem comprometer a avaliação da condição de qualidade do lote de medicamento em análise. Mostrando as diferenças entre os parâmetros para a realização de ensaios e o impacto nos respectivos resultados analíticos encontrados.

¹ Medicamento de Referência: produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País (BRASIL, 1999).

² Medicamento Teste: um medicamento similar a um produto de referência ou inovador (BRASIL, 1999).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Revisão da Literatura

United States Pharmacopeia - National Formulary 35ª edição (2012) é o compendio dos Estados Unidos da América, publicado por organização científica sem fins lucrativos, contendo monografias e técnicas analíticas para controle de qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos, atualmente na 36ª edição (2013). Tanto a 35ª quanto a 36ª edições dispõem, em seus métodos gerais, sobre o ensaio de dissolução e a monografia do medicamento hidroclorotiazida, na apresentação de comprimidos.

A Comissão da Farmacopeia Brasileira (CFB) é a comissão multidisciplinar criada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a revisão da farmacopeia brasileira, da quarta para a quinta edição. A Coordenação da Farmacopeia Brasileira (Cofar) – órgão submetido a CFB, através da Nota Técnica 01, de 09 de junho de 2011, esclarece a obrigatoriedade da adoção da Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

A Anvisa é a agência governamental, vinculada ao Ministério da Saúde, responsável pelas atividades de vigilância sanitária em todo território nacional. A Anvisa, através da Resolução (RE) nº 49, de 23 de novembro de 2010, aprova a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, revogando todas as monografias e métodos gerais das edições anteriores, contudo admite a utilização de códigos farmacêuticos estrangeiros na ausência de monografia oficial.

Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB5) (2010) é o compendio brasileiro farmacêutico oficial, publicado por Anvisa, contendo monografias e técnicas analíticas para controle de qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos, atualmente na 5ª edição. A FB5 dispõe, em seus métodos gerais, sobre o ensaio de dissolução e a monografia do medicamento hidroclorotiazida, na apresentação de comprimidos.

Marques (2009) apresenta os conceitos de dissolução de medicamentos, os aparatos adequados a cada forma farmacêutica disponíveis no mercado.

O Ministério da Saúde, através do Caderno de Atenção Básica n° 15 (Brasília, DF, 2006) apresenta a epidemiologia da hipertensão arterial, os tipos de tratamento disponíveis, o farmacológico e o não farmacológico.

Jackson (2005) apresentou os medicamentos diuréticos, seu mecanismo de ação e o uso terapêutico no tratamento da hipertensão arterial.

A Farmacopeia Brasileira 4ª edição (FB4) (1988) foi o compendio brasileiro farmacêutico oficial, publicado pelo Ministério do Estado da Saúde, contendo monografias e técnicas analíticas para controle de qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos. Esta 4ª edição foi substituída pela 5ª edição, em 2010. A FB4 já dispunha, em entre seus métodos gerais, o ensaio de dissolução e a monografia do medicamento hidroclorotiazida, na apresentação de comprimidos.

2.2 Revisão da Legislação Sanitária

Para fundamentar o interesse da comparação proposta, é necessário conceituar as fontes utilizadas, ou seja, FB e a *USP*, conforme apresentado a seguir.

A FB, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é o código oficial farmacêutico do país. Na FB estão estabelecidas as especificações de qualidade dos produtos farmacêuticos, tais como potência e pureza, entre outras (BRASIL, 2003).

Dentre os compêndios escolhidos para este estudo está a FB4, que passou por revisão das monografias para a consolidação de uma edição atualizada, a FB5.

A FB5 também foi utilizada neste estudo. A elaboração desta versão da FB foi estruturada em duas etapas. A primeira etapa foi a revisão bibliográfica das monografias da edição anterior. A segunda etapa envolveu a avaliação interlaboratorial, por meio de pesquisa, desenvolvimento e validação de métodos e técnicas a serem utilizadas (BRASIL, 2007).

Como determinado pela Anvisa, a utilização da FB5 é prioritária. Contudo na ausência de monografia oficial, são admitidas farmacopeias estrangeiras, e, dentre as farmacopeias permitidas está a *USP-NF35*, compendio também selecionado para o estudo, pois se trata da farmacopeia internacional mais utilizada pelos laboratórios de controle de qualidade na indústria farmacêutica (BRASIL, 2009).

A *USP-NF35* é uma publicação americana, revisada anualmente, e pertence a uma organização científica sem fins lucrativos, a qual define, além de monografias de análise, padrões para medicamentos e produtos para saúde fabricados ou comercializados nos Estados Unidos. As atividades desenvolvidas pela *USP-NF35* têm impacto significativo na promoção da qualidade e na proteção da saúde pública em todo o mundo (*UNITED STATES*, 2011).

A Anvisa é a agência brasileira responsável por conceder registro de produtos para atendimento à saúde da população brasileira. Esta agência foi criada pela Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999, e é vinculada ao Ministério da Saúde. Sua finalidade institucional, conforme o texto da própria Lei nº9782/1999, é “Promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, dentre outras funções” (BRASIL, 1999).

Através da Resolução (RE) nº 49, de 23 de novembro de 2010, a Anvisa aprovou a quinta edição da FB (FB5). A FB5 está apresentada em compêndio único, contendo a revisão completa das monografias constantes nas quatro edições anteriores da FB (BRASIL, 2010).

Nesta RE nº 49/2010, o 2º Artigo determina que “Os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira” (BRASIL, 2010).

Em referência a este 2º Artigo, a Coordenação da Farmacopeia Brasileira (Cofar), através da sua Nota Técnica nº 01, de 09 de junho de 2011, esclarece que “No caso de o laboratório seguir um método diferente do que é preconizado na FB5, seja por possuir um método próprio ou utilizar método descrito nas farmacopeias estrangeiras, reconhecidas pela RE nº 37, de 06 de julho de 2009, esse laboratório deve comprovar a correspondência entre o método escolhido e o determinado pela FB5. Caso a metodologia utilizada no registro sanitário de um produto não atenda à metodologia preconizada na FB5, a empresa deverá notificar à Gerência Geral de Medicamentos da Anvisa a adequação à metodologia oficial. Esta determinação é válida para os métodos alternativos constantes nos compêndios reconhecidos e para os métodos utilizados na documentação para fins de registro do produto” (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010; BRASIL, 2011).

Conforme determinado pelas farmacopeias aqui citadas, brasileira ou americana, a aprovação de um lote de medicamento é, obrigatoriamente, vinculada a uma série de análises de características físicas, químicas e

microbiológicas, conforme especificações publicadas nestes compêndios analíticos.

Com a publicação da FB5, tornou-se obrigatória a revisão de metodologias analíticas pelas indústrias farmacêuticas, em atendimento à determinação da Anvisa. Contudo, muitas indústrias farmacêuticas mantiveram a metodologia analítica publicada pela *USP-NF35*. Estas indústrias, mesmo mantendo a aderência à *USP-NF35*, devem avaliar as suas próprias práticas de controle de qualidade pelos parâmetros preconizados na FB5.

2.3 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial. A HA é configurada como um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; BOING, 2007).

Apresentam-se com fatores de risco para o desenvolvimento com HA: a idade, sendo a prevalência de HA superior a 60% na faixa etária acima de 65 anos; genética; excesso de peso (e obesidade); ingestão de sal, álcool e sedentarismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

O Ministério da Saúde em sua última publicação, no ano de 2006, coletou e tornou público dados sobre a Hipertensão Arterial (HA) no Brasil. Estes dados consideram que, cerca de 17 milhões de brasileiros relataram diagnóstico médico de HA, para uma determinada faixa etária, ou seja, 35% da população acima de 40 anos apresentam algum nível de distúrbio de hipertensão arterial (BRASIL, 2006).

A partir destes dados, a HA é classificada como a doença cardiovascular mais comum, apresentando-se como fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e de trombose (BRASIL, 2006).

No Brasil, na década de 2000 a 2009, essas doenças foram responsáveis por 65% dos óbitos na população adulta em plena fase laboral (30 a 69 anos) (NOGUEIRA, 2010).

MOURA considera que as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade no Brasil, representando cerca de 30% das internações

pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A importância da identificação e controle da HA deve-se às complicações que podem surgir desta doença, tais como a doença cérebro vascular, a doença arterial-coronariana, a insuficiência cardíaca, a doença renal crônica e a doença arterial periférica (BRASIL, 2006; MOURA, 2011).

Este fato pode ser comprovado através do estudo elaborado pelo Ministério da Saúde, através de dados coletados por entrevistas telefônicas, realizadas pelo programa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), no ano de 2011. Estes dados são tratados estatisticamente, tendo o objetivo de monitorar a frequência e distribuir os fatores de risco e a proteção para doenças crônicas não transmissíveis (Ministério da Saúde, 2012).

As entrevistas telefônicas, direcionadas para as capitais dos 26 estados brasileiros e para o Distrito Federal, foram realizadas pelo Vigitel e aplicadas em certa faixa da população adulta, ou seja, com idade igual ou superior a 18 anos, residentes em domicílios servidos por linhas fixas de telefone (Ministério da Saúde, 2012).

Segundo o estudo do Vigitel de 2011, nas 27 cidades estudadas, o diagnóstico médico prévio de HA obtém a média de 22,7%. Deste percentual, as mulheres representam 25,4% e os homens respondem por 19,5%. Estes fatos estão demonstrados na Figura 01 – Percentual de homens adultos com hipertensão arterial e na Figura 02 – Percentual de mulheres adultas com hipertensão arterial (Ministério da Saúde, 2012).

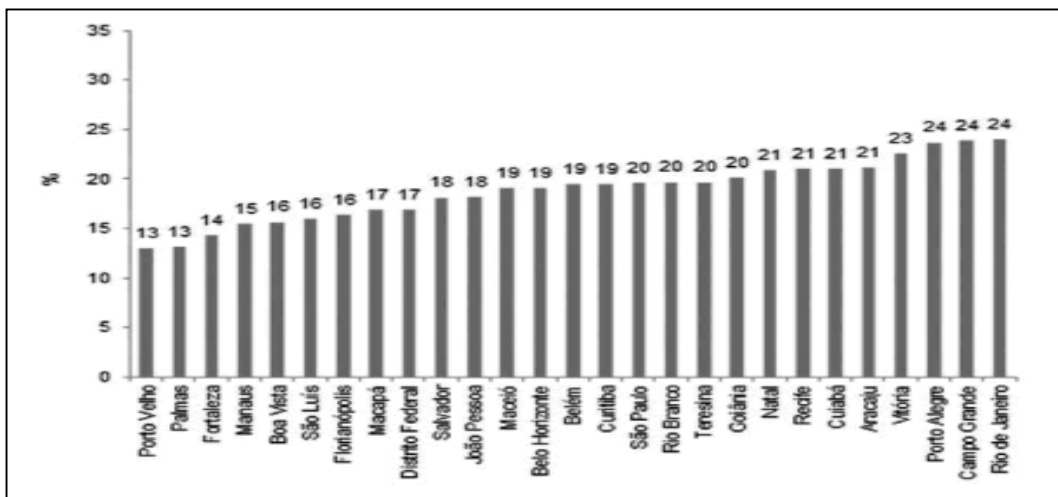
Os dados compilados na Figura 01 demonstram que, em 2011, o percentual de 13% a 24% de homens brasileiros adultos (idade \geq 18 anos) recebeu o diagnóstico médico de HA, conforme a capital pesquisada, representando número importante de homens brasileiros com HA.

Os dados compilados na Figura 02 demonstram que, no ano de 2011, o percentual de 13% a 35% de mulheres brasileiras adultas (idade \geq 18 anos) recebeu o diagnóstico médico de HA, conforme a capital pesquisada, representando um número importante de brasileiras com a HA.

Esses dados demonstram que o percentual mínimo de 13% é comum aos sexos masculino e feminino. Contudo, o percentual máximo no sexo feminino

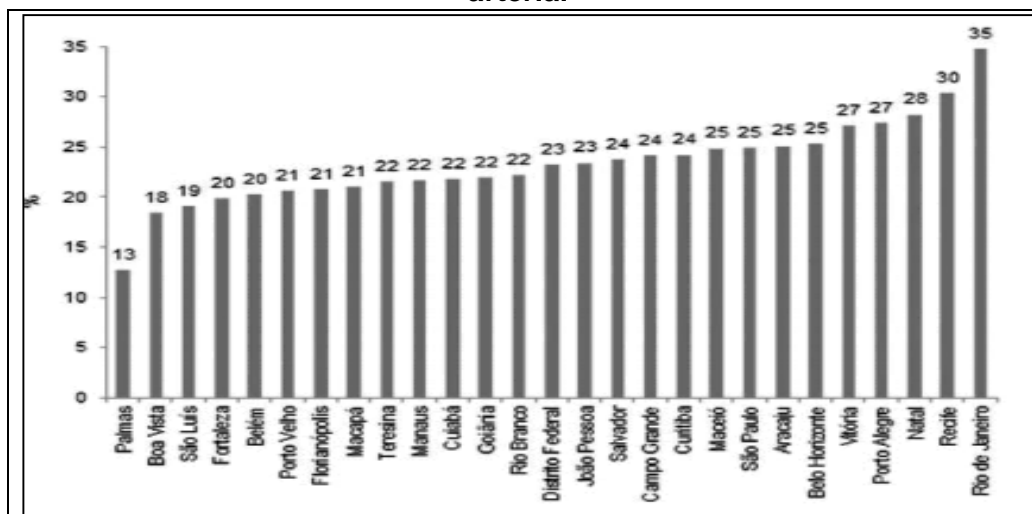
suplanta o percentual máximo masculino em 11%, demonstrando como a hipertensão feminina é importante como problema de saúde na população brasileira.

Figura 01 – Percentual de homens adultos com hipertensão arterial



Fonte: Ministério da Saúde, 2012

Figura 02 – Percentual de mulheres adultas com hipertensão arterial



Fonte: Ministério da Saúde, 2012

2.4 Tratamento da hipertensão arterial

Segundo PASSOS, observa-se que, através de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, a redução da morbimortalidade das complicações causadas pela HA, pode ser feita através do tratamento que pode ser ou não de caráter farmacológico, resumido pela Figura 03 (BRASIL, 2006; PASSOS, 2006).

2.4.1 Tratamento não farmacológico da hipertensão arterial

O tratamento não farmacológico adota determinadas medidas tais como o controle de peso, os hábitos alimentares saudáveis, a redução do consumo de bebidas alcoólicas, o abandono do tabagismo e a prática de atividade física regular, conforme apresentado pela Figura 03 (BRASIL, 2006).

2.4.2 Tratamento farmacológico da hipertensão arterial

O tratamento farmacológico é realizado com o uso de medicamentos anti-hipertensivos. Entre as várias opções desta classe de medicamentos, estão os medicamentos diuréticos. Os diuréticos, em geral, são recomendados como primeira opção de tratamento para a maioria dos pacientes hipertensos, conforme apresentado pela Figura 03. Entre os diuréticos mais utilizados está o medicamento hidroclorotiazida (HCLTZ) (BRASIL, 2006).

Figura 03 – Perfil de tratamento não farmacológico e de tratamento farmacológico da hipertensão arterial

Tratamento não farmacológico	Tratamento farmacológico
Controle de peso	Medicamentos diuréticos
Hábitos alimentares saudáveis	Medicamentos anti-hipertensivos
Redução da ingestão de bebida alcoólica	
Abandono do tabagismo	
Prática regular de atividade física	

Elaboração: Autora, 2013

2.4.2.1 Tratamento farmacológico da hipertensão arterial com o medicamento hidroclorotiazida

Segundo SANTELLO, o princípio ativo HCLTZ pertence à classe dos diuréticos tiazídicos, a classe foi um dos primeiros anti-hipertensivos disponíveis para uso em grande escala. Lançados em meados dos anos 50, os diuréticos tiazídicos continuam a ser administrados a milhões de hipertensos em todo o mundo (SANTELLO, 1998).

O princípio ativo HCLTZ é usado como monoterapia ou em combinação com outros fármacos, como, por exemplo, associado a princípios ativos igualmente anti-hipertensivos, como captopril e losartana (FERRARO, 2002; SANTELLO, 1998).

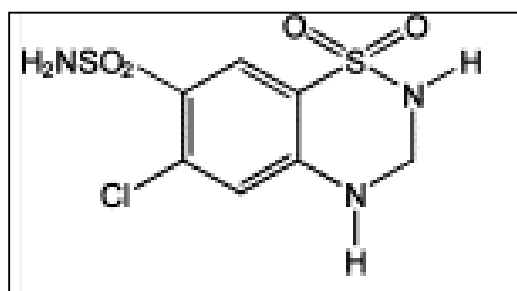
O medicamento HCLTZ é administrado por via oral, sob a forma de sal cloridrato, sendo encontrado no mercado sob apresentação de comprimidos de 25 mg e de 50 mg, com excreção renal do fármaco inalterado (JACKSON, 2005; MAHLE, 2008).

O medicamento HCLTZ é amplamente utilizado para o tratamento da hipertensão leve ou moderada, sendo tão econômico e eficaz quanto outros anti-hipertensivos. Geralmente é administrado uma vez ao dia e apresenta poucas contraindicações (BRASIL, 2006; IVES, 2006; JACKSON, 2005).

Devido ao expressivo número de brasileiros com HA, conforme já mencionado, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) mantém vários medicamentos específicos para o tratamento deste distúrbio. Entre os vários medicamentos indicados e devido à sua relevância em relação à saúde na maioria da população, aos custos, e bons resultados, o medicamento HCLTZ foi incluído nesta relação (BRASIL, 2010a).

A molécula da HCLTZ está apresentada na Figura 04 – Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida. O seu mecanismo de ação relaciona-se, inicialmente, à eliminação de cloreto de sódio, por consequência, há a eliminação de água através da urina, acarretando na redução da pressão arterial (FERRARO, 2002; IVES 2006).

Figura 04 – Estrutura química da molécula de hidroclorotiazida



Fonte: FERRARO, 2002

2.5 Metodologia analítica para comprimidos de hidroclorotiazida

O medicamento HCLTZ para ser aprovado pela Anvisa, deve atender às especificações de determinada metodologia analítica obrigatória, composta por várias análises, conforme determinado por farmacopeias (brasileira ou estrangeira). Entre estas análises está incluído o ensaio de dissolução. Este ensaio é realizado como rotina no controle de qualidade de medicamentos sólidos (comprimidos, cápsulas) das indústrias farmacêuticas.

2.5.1 Ensaio de dissolução

O ensaio de dissolução, segundo MARQUES, é o processo no qual uma substância sólida entra em solução, ou seja, é dissolvida (MARQUES, 2009).

De acordo com SOUZA, os ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas foram inicialmente incluídos na *USP-NF* na década de 60. O objetivo da inclusão foi “avaliar a cedência do fármaco contido ou não em

uma forma farmacêutica, para um meio pré-estabelecido, preferencialmente similar a líquidos corpóreos” (SOUZA, 2007).

A avaliação da dissolução possui papel importante, principalmente para os medicamentos sólidos de uso oral, pois podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade. Devido a esta característica, é importante avaliar o impacto da dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, sendo este ensaio denominado teste *in vitro*³. A especificação para que o medicamento sólido seja considerado solúvel é que ocorra a dissolução do mesmo em até 250 mL em solução específica para o fármaco. Além do volume de solução de dissolução, a velocidade de dissolução também é crítica para que a absorção de fármacos realmente ocorra no organismo humano (MARQUES, 2009; STORPIRTIS, 2004).

Confirmando esta avaliação, Souza declara que a propriedade da dissolução é importante porque influencia a velocidade e a extensão da disponibilidade do fármaco *in vivo*⁴ (SOUZA, 2007).

Dada a sua relevância, o ensaio de dissolução é necessário para garantir a qualidade do medicamento sólido. As farmacopeias devem ser consultadas para obtenção e atualização de métodos gerais de dissolução. Estes métodos são padronizados e reconhecidos pelas autoridades regulatórias, dispendo de grande quantidade de informação quanto aos equipamentos e suas técnicas (MARQUES, 2009).

2.5.2 Ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

Anteriormente ao ensaio de dissolução *per se*, é recomendável avaliar as particularidades do fármaco em análise. O princípio ativo HCLTZ, objeto deste estudo, é apresentado como pó cristalino branco ou quase branco, inodoro, muito pouco solúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos (FB, 2011a).

SOUZA afirma que, devido a estas características, o medicamento HCLTZ possui elevada solubilidade no meio de dissolução (ácido clorídrico 0,1 molar – HCl 0,1M), sendo, portanto, rapidamente dissolvida (SOUZA, 2007).

³ Teste *in vitro* são análises realizadas utilizando vidrarias (Autora).

⁴ Teste *in vivo* são análises realizadas em seres vivos (Autora).

Os fármacos pertencentes a esta classe são rapidamente dissolvidos e o critério do ensaio deve ser a liberação do fármaco em meio aquoso em um intervalo de tempo pré-determinado. Quanto mais rápida a dissolução ocorrer, mais tempo o fármaco dissolvido fica em contato com a mucosa de absorção, e, conseqüentemente, ocorre o aumento da biodisponibilidade do fármaco no organismo humano (MANADAS, 2002; SOUZA, 2007).

O ensaio de dissolução do medicamento HCLTZ 25mg, acima citado, foi selecionado para a comparação de parâmetros e de resultados, conforme apresentado pela FB4, FB5 e *USP-NF35*.

Para este estudo foi selecionado um lote do Medicamento Referência Clorana® (Sanofi-Aventis), conforme estabelecido pela Anvisa, e um lote do Medicamento Teste, produzido por uma Indústria Farmacêutica X⁵ e disponível para aquisição na rede de farmácias e drogarias.

2.5.2.1 Recursos analíticos do ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

Para este estudo, os ensaios de dissolução foram realizados no equipamento Dissolutor Distek Evolution 6100 (Figura 05).

Como demonstrado pela Figura 04, o aparelho de dissolução consiste, basicamente, de três componentes:

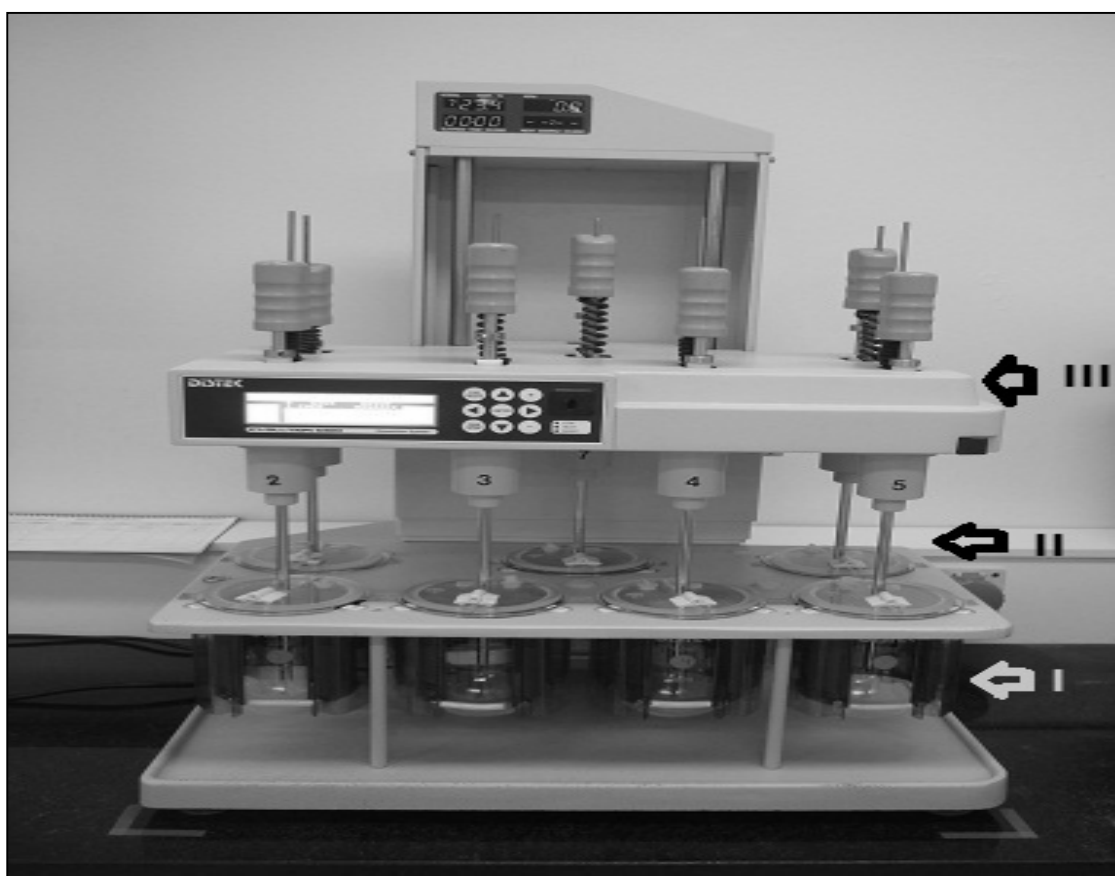
- I. Recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico, denominados usualmente por cubas. Estas cubas são confeccionadas em vidro boro silicato, em plástico ou outro material transparente e inerte. A estas cubas podem ser adaptadas tampas de material inerte, com aberturas adequadas para encaixe do agitador, para a coleta de amostras e para inserção de termômetro;
- II. Hastes em aço inoxidável para prover agitação do meio;
- III. Motor para ajuste da velocidade de rotação da haste àquela especificada na monografia individual.

⁵ A identificação da indústria farmacêutica e o número de lote do medicamento teste não são citados neste estudo, porque não foi solicitada a devida autorização para divulgação desses dados.

O Dissolutor deve ser isento de qualquer fonte de vibração, inclusive externa, porque vibrações interferem na hidrodinâmica do sistema (FARMACOPEIA, 2011).

Este equipamento também deve ser construído em material que possibilite, preferencialmente, a visualização das amostras e dos agitadores durante o ensaio (FB4, 1996; FARMACOPEIA, 2011; USP-NF, 2012).

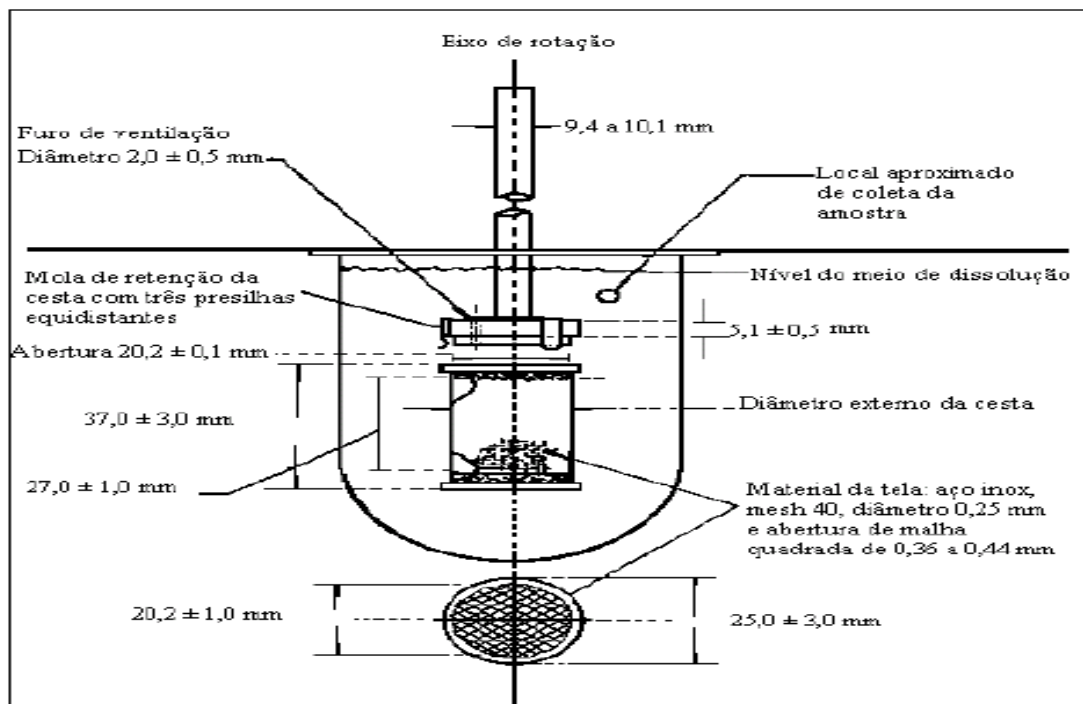
Figura 05 – Dissolutor *Distek Evolution 6100*



Elaboração: Autora, 2013

A Figura 06 enfoca o aparato cesta, demonstrando as dimensões adequadas para a realização do ensaio de dissolução e o ponto projetado para a coleta das amostras.

Figura 06 – Esquema da cuba de dissolução com o aparato cesta



Fonte: FB5, 2011

2.5.2.2 Condições analíticas do ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

Para as análises deste estudo foram aplicadas as seguintes condições:

- os ensaios de dissolução foram realizados com a temperatura das cubas mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
- a cada cuba foi adicionado 900 mL do meio de dissolução (HCl 0,1M). Por meio de dissolução compreende-se a solução na qual o comprimido foi submetido ao ensaio.
- para a análise do medicamento referência Clorana® foram utilizados 06 comprimidos, sendo colocado 01 comprimido por cesta.
- para a análise do medicamento teste foram utilizados 06 comprimidos, sendo colocado 01 comprimido por cesta.

- o Dissolutor foi programado previamente com o tempo e a rotação por minuto (RPM), de acordo com a monografia de cada Farmacopeia, como demonstrado na Tabela 01.

Na Tabela 01 estão destacadas as diferenças entre os parâmetros de dissolução das monografias em avaliação, conforme comentado a seguir:

- a FB5 manteve o tempo da FB4 (30 minutos).
- a RPM foi reduzida de 150 RPM para 100 RPM da FB4 para a FB5
- a *USP-NF35* cita a mesma RPM da FB5 (100), porém o tempo de dissolução programando é maior dentre os três compêndios (60 minutos).

Tabela 01 – Parâmetros de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

Compendio Oficial	Aparato	Meio de Dissolução	Tempo (min)	RPM	Método	Especificação (%)
FB4	Cesta	900 mL HCl 0,1N	30	150	UV (272nm)	60
FB5	Cesta	900 mL HCl 0,1N	30	100	UV (272nm)	60
<i>USP-NF35</i>	Cesta	900 mL HCl 0,1N	60	100	UV (272nm)	60

**Fonte – FB4; FB5; *USP-NF35*
Elaboração: Autora, 2013**

2.5.2.3 Soluções utilizadas no ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

As soluções da substância padrão e das amostras do medicamento Clorana® e do medicamento teste foram preparadas a partir da concentração estabelecida pela FB5 para solução da substância química de referência (SQR) de HCLTZ 0,001% peso/volume (p/v) (FB5), conforme descrito a seguir.

I. Solução Padrão

Foi pesado cerca de 10 mg de HCLTZ padrão e o material pesado foi transferido para balão volumétrico de 100 mL. A este balão foi

acrescentado cerca de 50 mL de HCl 0,1N e levado ao ultrassom por 15 minutos. A seguir, foi adicionada a mesma solução de HCl 0,1N até aferição a 100 mL. Foi retirada uma alíquota de 10,0 mL, transferida para segundo balão volumétrico de 100 mL e o volume novamente aferido com a solução de HCl 0,1N.

II. Soluções das amostras do medicamento Clorana® e do medicamento teste

Ao término de cada de tempo programado do ensaio de dissolução, foi retirada alíquota de 10,0 mL de cada cuba. Cada alíquota foi transferida para balão volumétrico de 25 mL, aferido então ao volume de referência, com solução de HCl 0,1N.

2.5.2.4 Análises das soluções da substância padrão e das amostras do medicamento Clorana® e do medicamento teste

Estas soluções foram lidas em espectrofotômetro ultravioleta visível (UV) Shimadzu modelo UV-1650, no comprimento de onda de 272 nanômetros (nm).

2.5.2.5 Critério de aprovação do ensaio de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

O ensaio de dissolução do comprimido de HCLTZ 25mg foi considerado aprovado quando o percentual dissolvido (Q) foi superior a 60%, como preconizado nas farmacopeias estudadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

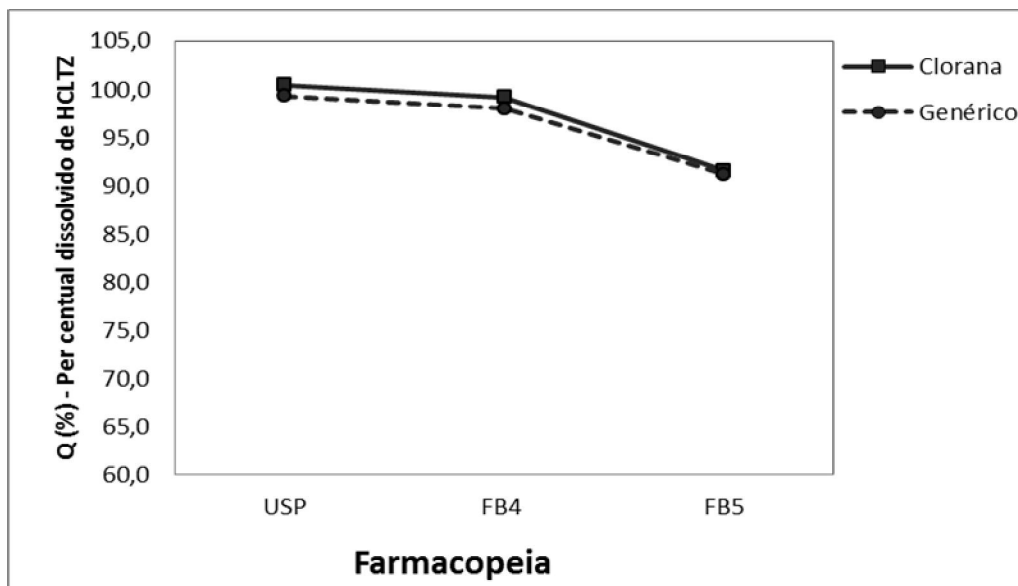
O comportamento do ensaio de dissolução do comprimido de HCLTZ, nas condições experimentais adotadas, está apresentado, comparativamente, na Figura 07.

A Figura 07 apresenta a avaliação comparativa da média do percentual dissolvido do medicamento referência e do medicamento teste, nas condições citadas nas monografias da FB4, FB5 e USP-NF35.

Em linhas gerais, foi observado que o ensaio de dissolução realizado conforme a USP-NF35 apresentou o melhor resultado de percentual dissolvido, evidenciando que, para o comprimido de HCLTZ se dissolver a 100 RPM, o tempo de 60 minutos foi mais relevante que o aumento da rotação.

Seguindo a mesma avaliação, foi comprovado que a monografia da FB5 apresentou a pior média do percentual dissolvido dentre os outros compêndios.

Figura 07: Percentual de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida por farmacopeia

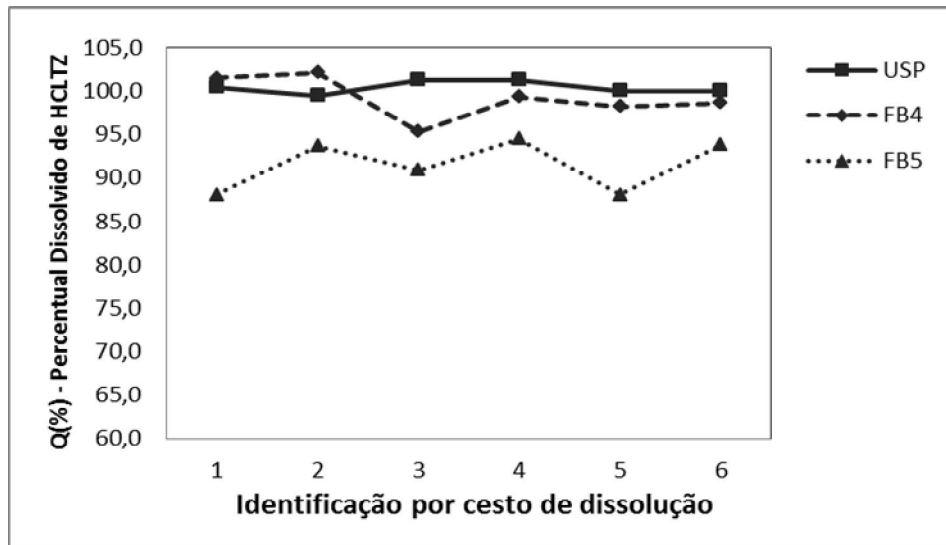


Fonte: Autora, 2013

O percentual dissolvido do Medicamento Clorana® e do Medicamento Teste estão representados respectivamente na Figura 08 e na Figura 09. O

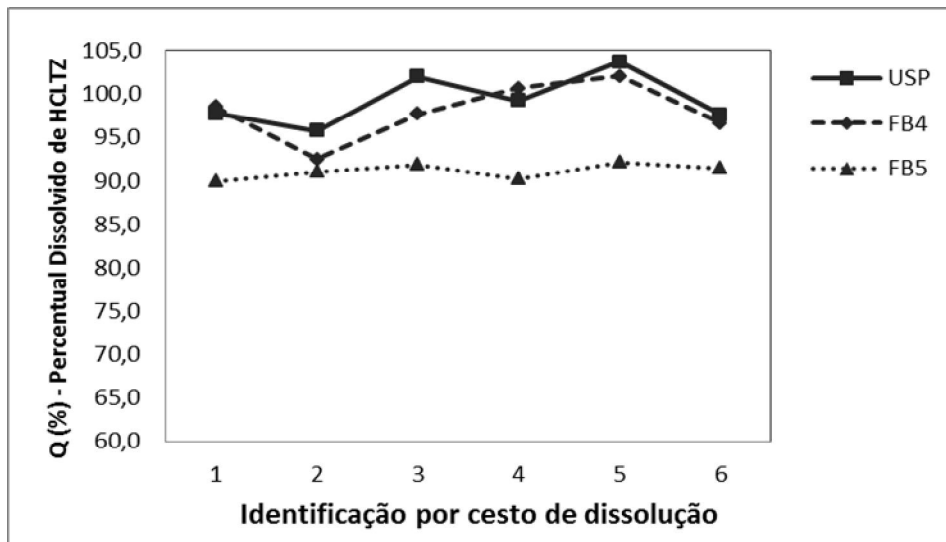
percentual dissolvido foi demonstrado separadamente por medicamento (Clorana e Medicamento Teste), por amostra de cada cuba de dissolução (6 cubas por análise) e de acordo com as especificações preconizadas em cada compendio.

Figura 08: Comparativo do percentual de dissolução do medicamento Clorana® conforme FB4, FB5 e USP-NF35



Elaboração: Autora, 2013

Figura 09: Comparativo do percentual de dissolução do medicamento teste conforme FB4, FB5 e USP-NF35



Elaboração: Autora, 2013

Para enfatizar as divergências observadas nos resultados, a Tabela 02 e a Tabela 03, apresentam os valores individuais do percentual dissolvido do Clorana e do Medicamento Teste.

Conforme os dados expostos na Tabela 02, o Medicamento Clorana obteve uma variação do percentual dissolvido do princípio ativo HCLTZ de 99,5% a 101,3%, quando foi seguida a monografia da *USP-NF35*; de 95,3% a 102,1%, quando foi seguida a monografia da FB4, e de 88,1% a 94,5% quando foi seguida a monografia da FB5.

Conforme os dados expostos na Tabela 03, o Medicamento Teste obteve uma variação do percentual dissolvido do princípio ativo HCLTZ de 95,8% a 103,7%, quando seguiu a monografia da *USP-NF35*; de 92,5% a 102,1%, quando seguiu a monografia da FB4, e de 89,9% a 92,2% quando seguiu a monografia da FB5.

Tabela 02: Comparação do percentual dissolvido do medicamento Clorana®

Amostra	USP-NF35	FB4	FB5
1	100,5	101,5	<u>88,1</u>
2	<u>99,5</u>	<u>102,1</u>	93,7
3	<u>101,3</u>	<u>95,3</u>	90,9
4	101,3	99,4	<u>94,5</u>
5	100,0	98,2	88,1
6	100,0	98,6	93,8
Média	100,4	99,2	91,5

Elaboração: Autora, 2013

Tabela 03: Comparação do percentual dissolvido do medicamento teste

Amostra	USP-NF35	FB 4	FB 5
1	97,8	98,5	<u>89,9</u>
2	<u>95,8</u>	<u>92,5</u>	91,1
3	102,0	97,7	91,9
4	99,2	100,6	90,2
5	<u>103,7</u>	<u>102,1</u>	<u>92,2</u>
6	97,6	96,7	91,5
Média	99,3	98,0	91,1

Elaboração: Autora, 2013

Portanto, o estudo demonstra que o menor percentual dissolvido foi obtido quando o ensaio de dissolução seguiu os parâmetros da FB5, dentre as três monografias seguidas, nos dois medicamentos, ou seja, 88,1% do princípio ativo HCLTZ do medicamento Clorana® e 89,9% do Medicamento Teste.

Considerando o critério de aprovação de $Q \geq 60\%$, todas as amostras estão aprovadas porque os valores de dissolução atendem às especificações, mesmo considerando as variações de ensaios apresentadas nas monografias.

No entanto, deve ser enfatizado que as diferenças de resultados de dissoluções foram consideráveis (88,1% a 103,7%) e poderia levar à reprovação de um lote de medicamento pela amplitude da variação registrada.

4. CONCLUSÃO

A partir dos dados apresentados, observa-se que as mudanças realizadas na monografia do comprimido de HCLTZ na FB5 repercutiram no menor percentual dissolvido do princípio ativo no meio de dissolução, dentre as três metodologias utilizadas. Portanto, a revisão consolidada na FB5 acarretou em impacto negativo na comparação com a edição anterior da FB (FB4) e com a *USP-NF35*.

Em resultados práticos, é discutível a adequação à metodologia analítica da FB5, uma vez que a diferença do percentual dissolvido do princípio ativo HCLTZ no meio de dissolução entre as três monografias citadas apresentou variação expressiva (15,6%), comprometendo a segurança do processo analítico apresentado pela FB5.

A NT n° 01/2011, em suas considerações finais menciona: “a Anvisa, por meio da Cofar, coloca-se à disposição para auxiliar na solução de dúvidas pontuais, conseqüentes de discrepâncias de métodos, o que muito contribuirá para o desenvolvimento tecnológico e evolução da FB,..., novas atualizações estão previstas, contemplando a revisão de monografias constantes das edições revogadas,..., para serem publicadas em seus próximos suplementos”.

Desta forma, sendo a FB5 passível de alterações e sugestões, quando justificável, e, uma vez que os ensaios laboratoriais, durante o planejamento para atualização das monografias da FB foram parciais, é de interesse da indústria farmacêutica/controlador de qualidade, e até do meio acadêmico, em realizar ensaios e requisitar mudanças para serem avaliadas, e até publicadas em posteriores atualizações, conforme os dados obtidos pelo estudo de dissolução de comprimidos de HCLTZ, seguindo as especificações da FB4, FB5 e *USP-NF35*.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica e Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª edição São Paulo: Artmed, páginas 15-39, 2007

BOING, C. A.; BOING, A. F. Hipertensão arterial sistêmica: o que nos dizem os sistemas brasileiros de cadastramentos e informações em saúde. **Revista Brasileira Hipertensão**. volume 14(2), páginas 84-88, 2007

BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o sistema nacional de vigilância sanitária, cria a agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providências.

Disponível em:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_184.pdf

BRASIL. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências.

Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_9787_99.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa, Distrito Federal, 2003

Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/saiba_mais.htm

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Básica nº 15. Brasília, Distrito Federal, 2006.

Disponível em:

http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd15.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde, Anvisa. Projeto básico – revisão das monografias da farmacopeia brasileira. Brasília, DF, 2007

Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/conteudo/projeto_revisao_monografias_fb.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde, Anvisa. Resolução nº 37, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das farmacopeias estrangeiras.

Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0037_06_07_2009.html

BRASIL. Ministério da Saúde, Anvisa. Resolução nº 49, de 23 de novembro de 2010. Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências. Disponível em:
<http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/106323-49.html>

BRASIL. Ministério da Saúde, Relação de medicamentos essenciais de 2010. 7ª edição, Brasília, DF, 2010a
Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome2010final.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde, Anvisa. Nota Técnica nº 01, de 09 de junho de 2011.
Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/conteudo/NT%20da%20FB-5%20set11.pdf>

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Disponível em:
http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel_2011_final_0812.pdf

FARMACOPEIA Brasileira. Primeiro fascículo. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo Ltda. página 33, 1996

FARMACOPEIA Brasileira. 5ª edição, volume 1, página 66-67, 2011.
Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/Volume%201.pdf

FARMACOPEIA Brasileira. 5ª edição, volume 2, páginas 1035-1037, 2011a.
Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume2.pdf

FERRARO, M. C. F.; CASTELLANO, P. M.; KAUFMAN, T. S. *Simultaneous determination of amiloride hydrochloride and hydrochlorothiazide in synthetic samples and pharmaceutical formulations by multivariate analysis of spectrophotometric data.* Rosario. **Journal of Management and Primary Health Care**. volume 30, páginas 1121-1131, 2002

IVES, H. E. Fármacos diuréticos. Katzung, B.G. **Farmacologia básica & clínica**. 9ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. capítulo 15, página 203-218, 2006

JACKSON, E.K. Diuréticos. GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10ª edição, Rio de Janeiro: Mc Graw Hill. capítulo 29, página 569-590, 2005

MAHLE, F. *et al.* Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Revista de Ciências**

Farmacêuticas Básica e Aplicada. volume 28, número 3, páginas 268-271, 2007

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A. Dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** volume 38, número 4, páginas 375-399, 2002

MARQUES, M. R. C. Dissolução de medicamentos. STORPIRTIS S.; GONÇALVES J. E.; CHIANN C. **Ciências Farmacêuticas – Biofarmacotécnica.** 1ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Capítulo 7, páginas 96-106, 2009

MOURA, F. M.; SILVA, M. C.; CARNUT, L. Política de Atenção cardiovascular no âmbito do sistema único de saúde: breves comentários sobre a literatura científica indexada disponível. Pernambuco. **Journal of Management and Primary Health Care.** páginas 30-33, 2011

NOGUEIRA, D; FAERSTAIN, E.; COELI, C.M.; Reconhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial: Estudo Pró-Saúde, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica.** vol.27 n.2 Washington Feb. 2010

PASSOS, V. M. A.; ASSIS, T. D. BARRETO, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e serviços de saúde.** volume 15 (1), páginas 35-45, 2006

SANTELLLO, J. L. Captopril Associado à Hidroclorotiazida no Tratamento da Hipertensão Leve e Moderada. Estudo Multicêntrico Brasileiro. **Arq Bras Cardiol.** São Paulo. volume 71, número 5, páginas 713-716, 1998

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 2010; 95(1 supl.1): 1-51

SOUZA, J.; FREITAS, Z.M.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêutica.** volume 43, número 4, páginas 515-527, 2007

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILLANOVA, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Revista Infarma.** volume 16, números 9-10, páginas 51-56, 2004

UNITED States Pharmacopeia-National Formulary. 35ª edição. volume 2. Rockville, 2012. página 3424

Disponível em:

<http://www.usp.org/>

