

Desenvolvimento de Método de Dissolução e Estudo Comparativo de Formas Farmacêuticas Sólidas Contendo Cetirizina

Simone Gonçalves CARDOSO *, Lisiane BAJERSKI, Marcelo Donadel MALESUIK & Bianca DORFEY

*Departamento de Farmácia Industrial - Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),
Prédio 26, Sala 1105, Campus, Santa Maria, RS CEP 97.119-900, Brasil.*

RESUMO. A cetirizina é um fármaco anti-histamínico encontrado no mercado brasileiro sob a forma de comprimidos e cápsulas magistrais. O presente estudo objetivou desenvolver um método de dissolução, bem como avaliar a qualidade biofarmacêutica de alguns produtos por meio de testes físicos e físico-químicos, tais como: variação de peso, desintegração, dureza, friabilidade, teor, uniformidade de conteúdo, teste e perfil de dissolução. No desenvolvimento do método de dissolução, diversas condições foram testadas e os seguintes parâmetros foram considerados satisfatórios: Ácido clorídrico 0,1 N (900 mL, a 37°C ± 0,5 °C) como meio de dissolução, aparato pá e cesta, respectivamente, para comprimidos e cápsulas, e rotação de 50 rpm. Realizou-se estudo comparativo de comprimidos provenientes de três laboratórios produtores diferentes, denominados de A (referência), B (genérico) e C (similar), bem como de cápsulas manipuladas por três diferentes farmácias, denominadas de D, E e F. Os produtos D e E, ambos cápsulas manipuladas, foram reprovados nos teste de dissolução e uniformidade de conteúdo, respectivamente. Todos os demais produtos apresentaram resultados satisfatórios nos testes a que foram submetidos.

SUMMARY. "Development Of Dissolution Method And Comparative Study Of Pharmaceutical Solid Forms Containing Cetirizine". Cetirizine is an anti-histaminic drug available in the Brazilian market as tablets and compounded capsules. The present study aimed to develop a dissolution test and to evaluate the biopharmaceutical quality of some commercial products through physical and physical-chemical studies, such as: weigh variation, disintegration, hardness, friability, assay, content uniformity, dissolution test and dissolution profile. Several conditions were evaluated in the development of the dissolution test and the following parameters were considered satisfactory: Hydrochloric Acid 0.1 N 900 mL, at 37 °C ± 0.5 °C, as dissolution medium, paddle and basket apparatus for tablets and capsules, respectively, and 50 rpm of rotation. Comparative studies of tablets obtained from three different companies, denominated A (reference), B (generic) and C (similar), as well as capsules compounded by three different pharmacies, denominated D, E and E, were performed. The products D and E, both capsules, were reprovred in the dissolution and content of uniformity tests, respectively. The other products showed satisfactory results in the applied tests.

INTRODUÇÃO

A cetirizina (CTZ, Figura 1) atua no alívio dos sintomas físicos da rinite alérgica sazonal, rinoconjuntivite alérgica, urticária crônica e outras desordens alérgicas. É considerada um anti-histamínico de segunda geração e o metabólito carboxilado humano da hidroxizina ¹. Devido a sua estrutura química penetra negativamente no sistema nervoso central apresentando menores efeitos anticolinérgicos e sedativos quando comparada aos demais antihistamínicos ². Quimicamente é descrita como dicloridrato do ácido

(RS)-2-[2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]piperazin-1-il]etoxi] acético. Sua fórmula empírica é C₂₁H₂₇Cl₃N₂O₃, com peso molecular de 461,8. Apresenta-se na forma de pó branco, solúvel em

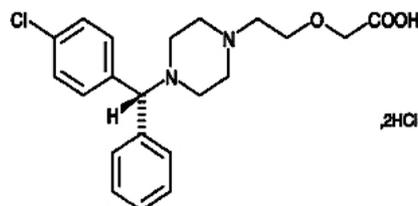


Figura 1. Estrutura química do cloridrato de cetirizina.

PALAVRAS-CHAVE: Avaliação biofarmacêutica, Cetirizina, Controle de qualidade, Dissolução.

KEY WORDS: Cetirizine, Dissolution, Evaluation biopharmaceutical, Quality control.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: simonegc@ccs.ufsm.br

água e praticamente insolúvel em acetona e diclorometano ³. A CTZ é comercializada no Brasil na forma de comprimidos (10 mg) e solução oral (1 mg/mL).

Os comprimidos são produzidos por, pelo menos, onze indústrias diferentes, havendo em torno de 16 apresentações no mercado. É encontrada, também, na forma de cápsulas, manipuladas por diferentes farmácias em todo o Brasil. Embora a CTZ faça parte da lista dos fármacos considerados de alta prioridade para elaboração de monografias, conforme estabelecido no Fórum número 31 (5) da Farmacopéia Americana ⁴, não existem, até o presente, monografias para as formas disponíveis comercialmente, havendo monografia apenas para sua matéria-prima, na Farmacopéia Britânica ³. As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas na prática médica e a eficácia do fármaco a partir dessas formulações depende, dentre outros fatores, da desagregação, solubilização e absorção do mesmo. Medicamentos fabricados sob diferentes condições, formulações ou mesmo lotes sucessivos de um mesmo produto podem apresentar desempenhos distintos no organismo, sendo necessário avaliar as propriedades biofarmacêuticas dos diferentes produtos existentes para um mesmo fármaco através dos estudos de dissolução *in vitro* ⁵. Esses estudos, além de determinar a porcentagem de fármaco liberado em função do tempo, servem para fornecer dados preditivos da biodisponibilidade *in vivo* e para informar a respeito da qualidade dos medicamentos ⁶.

Atualmente os estudos de dissolução têm sido bastante aplicados para demonstrar intercambialidade para fins de registro de equivalência farmacêutica de medicamentos genéricos e similares, bem como para isentar estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para algumas dosagens do mesmo produto. No Brasil, conforme legislação específica ⁷, essa isenção pode ser obtida se existir estudo de bioequivalência realizado com o produto referência para uma das dosagens (geralmente a mais alta) e se houver comprovação de que todas as dosagens do produto apresentam perfis semelhantes. Para fármacos que não possuem monografia oficial existe necessidade de desenvolver ensaios de dissolução que possam prever o comportamento *in vivo* dos mesmos ⁶. A avaliação do perfil de dissolução, em três diferentes meios, na faixa de pH fisiológico (pH de 1,5 a 7,5) é recomendada como suporte no desenvolvimento e otimização do método de dissolução, bem

como no estabelecimento de correlações *in vivo* - *in vitro* ⁸⁻¹⁰. Segundo Marques ¹¹, os desafios no desenvolvimento e validação de métodos de dissolução são inúmeros, devido à variabilidade intrínseca do método e devido à variabilidade de fatores que podem afetar o processo de dissolução. Alguns estudos têm demonstrado e discutido essa variabilidade ¹²⁻¹³. Considerando o exposto, objetivou-se desenvolver método de dissolução para CTZ, assim como realizar análise comparativa das características físicas e físico-químicas de algumas formas farmacêuticas sólidas contendo esse fármaco, comercializadas no Brasil, visando avaliar a intercambialidade entre as mesmas. Ressalta-se que até o momento existe apenas um artigo que descreve método de dissolução para CTZ em associação com pseudoefedrina em comprimidos de liberação imediata para CTZ e liberação controlada, através de sistema osmótico, para pseudoefedrina ¹⁴.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras e Substância Química de Referência (SQR)

Foram avaliados comprimidos de três diferentes indústrias, denominados de A (referência), B (genérico) e C (similar), e cápsulas manipuladas por três diferentes farmácias (Produtos D, E, F) contendo 10 mg de cetirizina. Utilizou-se, como SQR, cetirizina obtida da Sintética (São Paulo, Brasil), com teor de 99,90%, cuja pureza foi comprovada através de RMN¹³C, RMN¹H, infravermelho e cromatografia líquida com detector UV/DAD.

Reagentes e Solventes

Ácido clorídrico (Tedia), trietilamina (Merck), ácido fosfórico (Merck), água ultra-pura e destilada, obtidas através do sistema de purificação e destilação Labconco Water Pro PS (Missouri, USA), acetonitrila (Tedia) e fosfato de potássio monobásico (Merck). Todos os reagentes e solventes empregados foram de grau analítico ou cromatográfico.

Desenvolvimento do Teste de Dissolução

Inicialmente foram testadas as condições I a VI para comprimidos e VII a XII para cápsulas manipuladas (Tabela 1), utilizando equipamento Pharma Test VK 7000 (Germany), equipado com seis cubas. A temperatura dos meios foi mantida a 37,0°C ± 0,5 °C. Para cada condição realizou-se coleta manual de 10 mL de meio nos intervalos de 15, 30 e 60 min, com posterior reposição do mesmo volume de meio a 37,0°C ± 0,5 °C.

Forma Farmacêutica	Condição	Aparato	Meio	Velocidade (rpm)
Comprimidos	I	pá	HCl 0,01N	50
	II		HCl 0,01N	75
	III		HCl 0,1N	50
	IV		HCl 0,1N	75
	V		Tampão pH 6,8	50
	VI		Tampão pH 6,8	75
Cápsulas manipuladas	VII	cesta	HCl 0,01N	50
	VIII		HCl 0,01N	75
	IX		HCl 0,1N	50
	X		HCl 0,1N	75
	XI		Tampão pH 6,8	50
	XII		Tampão pH 6,8	75

Tabela 1. Condições testadas no desenvolvimento do método de dissolução de cetirizina em comprimidos e cápsulas manipuladas.

A determinação da porcentagem de fármaco dissolvido foi realizada por cromatografia líquida, utilizando método previamente desenvolvido e validado, sem posterior diluição, após filtração das amostras. As análises foram realizadas em cromatógrafo líquido Shimadzu, modelo SLC-10 Advp, empregando as seguintes condições: coluna Luna Phenomenex® RP-18 (250 mm x 4,0 mm, 5 µm); fase móvel constituída de uma mistura de acetonitrila e ácido fosfórico 0,1%, pH 3,0 ajustado com trietilamina (60:40); detecção em 232 nm; vazão de 1,0 mL/minuto e volume de injeção de 20 µL¹⁵. Nos cálculos da % dissolvida levou-se em consideração o teor do fármaco, as concentrações nas alíquotas retiradas e as devidas correções referentes às retiradas de fármaco e reposição de meio em cada tempo.

Estudo Comparativo

Os testes de variação de peso, dureza, friabilidade e tempo de desintegração foram realizados de acordo com metodologia descrita pela Farmacopéia Brasileira IV ed.¹⁶

Análise de teor, identificação e uniformidade de conteúdo

As análises de teor e uniformidade de conteúdo foram realizadas por cromatografia líquida, empregando as condições cromatográficas previamente descritas¹⁵. Transferiu-se o equivalente a 10 mg de CTZ de cada amostra, proveniente do peso médio de 20 unidades, para balão volumétrico de 50 mL com auxílio de 25 mL de água destilada. Após banho ultra-sônico por 5 min, completou-se o volume com o mesmo solvente e filtrou-se com papel filtro quantitativo,

desprezando-se os primeiros 5 mL. Alíquota de 1 mL foi transferida para balão volumétrico de 10 mL, a fim de se obter uma solução de 20 µg/mL. Simultaneamente, preparou-se solução de CTZ SQR, na mesma concentração e determinou-se o teor das amostras. Foram realizadas 4 determinações para cada produto. Para o teste de uniformidade de conteúdo, avaliaram-se, individualmente, dez unidades de cada forma farmacêutica, utilizando o mesmo procedimento descrito anteriormente.

Teste e Perfil de Dissolução

Realizou-se o teste de dissolução da CTZ utilizando HCl 0,1N como meio de dissolução, rotação de 50 rpm, aparato pá para comprimidos e cesta para cápsulas e tempo de coleta de 30 min. Seis unidades de cada forma farmacêutica foram submetidas ao teste. A % dissolvida do fármaco foi determinada por cromatografia líquida¹⁵. Para o perfil de dissolução foram realizadas coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 60 min. Doze unidades de cada produto foram submetidas ao teste. Os perfis de dissolução foram comparados estatisticamente através da eficiência de dissolução¹⁷.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A solubilidade de um fármaco constitui-se em requisito prévio à absorção e à obtenção de resposta clínica e deve ser considerada, junto com a permeabilidade, no desenvolvimento de um teste de dissolução. Os modelos que permitem prever a absorção dos fármacos a partir dos estudos de dissolução estão limitados, no entanto, pela complexidade de fenômenos que ocorrem no TGI¹⁸. Assim, para que os ensaios de

dissolução permitam prever o comportamento *in vivo*, têm que ser utilizados meios de dissolução que se assemelhem às condições fisiológicas, devendo ser considerados fatores como condições *sink*, presença de tensoativos, estabilidade do fármaco no meio de dissolução, entre outros¹⁸. As condições *sink* devem ser mantidas para evitar que a velocidade de dissolução seja influenciada, artificialmente, pela aproximação da saturação durante a realização do teste¹¹. As condições de ensaio devem permitir, também, poder discriminativo máximo e detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade inicialmente propostos⁶. A precisão dos resultados obtidos é outro fator relevante a ser considerado¹⁹. Os meios de dissolução preferíveis são a água (embora algumas condições como pH e tensão superficial possam variar conforme sua procedência, não sendo indicada por alguns autores), HCl (0,01 a 0,05 N) e soluções tampões (fosfato ou acetato) de pH 1,2 a 6,8⁵.

A CTZ encontra-se na forma de dicloridrato, na concentração máxima de 10 mg, é facilmente solúvel em água (solubilidade ≥ 100 mg/mL) e apresenta valores de pKa de 2,19, 2,93 e 8,0¹⁴. É rapidamente absorvida pelo organismo, atingindo concentração máxima em aproximadamente $1 \pm 0,5$ horas¹. No intuito de definir uma condição com poder discriminativo na liberação de CTZ nas formas farmacêuticas em estudo, diferentes condições foram testadas, e a escolha dos meios indicados na Tabela 1 foi baseada na solubilidade do fármaco nos mesmos. Verificou-se que volumes de 900 mL de HCl 0,01N, HCl 0,1N ou de tampão fosfato pH 6,8 foram suficientes para garantir a solubilidade do fármaco e a condição *sink*. Embora a CTZ seja facilmente solúvel em água, não se utilizou esse meio por diversas razões, tais como: a qualidade da fonte de coleta, que pode variar de um local para outro; o pH, que pode alterar-se em função do dia e durante o teste; e devido à falta de capacidade tamponante e similaridade da água com os meios fisiológicos¹¹. Likar *et al.*¹⁴ utilizaram, no entanto, a água como meio de dissolução devido à adequada liberação de CTZ nesse meio e por ser a água indicada pela Farmacopéia Americana²⁰ para avaliar a dissolução de pseudoefedrina em comprimidos, comprimidos de liberação prolongada e em cápsulas de liberação prolongada. Os perfis de dissolução obtidos para os comprimidos denominados A e para as cápsulas denominadas D, nas diferentes condições testadas, estão apresentados na Figura 2.

Verificou-se, para os comprimidos (Figura 2,

1), que a % dissolvida de CTZ em todos os meios testados foi superior a 90% já em 15 min, havendo uma maior liberação apenas para HCl 0,01 N, na velocidade de 75 rpm. Para cápsulas (Figura 2, 2), foram observadas variações tanto em relação ao meio (as porcentagens dissolvidas foram inferiores a 85% em 15 min), quanto aos aparatos e rotações utilizados. A menor % de dissolução observada para as cápsulas estudadas nessa primeira etapa (produto D) pode ser atribuída à presença do excipiente hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), derivado da celulose, que tem a capacidade de retardar a velocidade de liberação do fármaco. Dentre os meios estudados, foi observada menor variabilidade de resultados ($< CV\%$) entre as unidades testadas para HCl 0,1N. Estudos de estabilidade da CTZ em HCl 0,1 N foram então realizados, mantendo-se as amostras por 2h a $37 \pm 0,5$ °C e por 24 h à temperatura ambiente, ao abrigo da luz. Verificou-se que o fármaco foi estável nas condições avaliadas, com variação na faixa de 98 a 102%¹¹.

Com base nesses resultados, escolheu-se a condição IX (pá, 900 mL de HCl 0,1N e rotação de 50 rpm) para comprimidos e a condição III (cesta, 900 mL de HCl 0,1 N e rotação de 50 rpm) para cápsulas manipuladas, como mais adequadas para avaliar a dissolução de CTZ nas formas estudadas. As especificações para determinação da quantidade de fármaco dissolvido

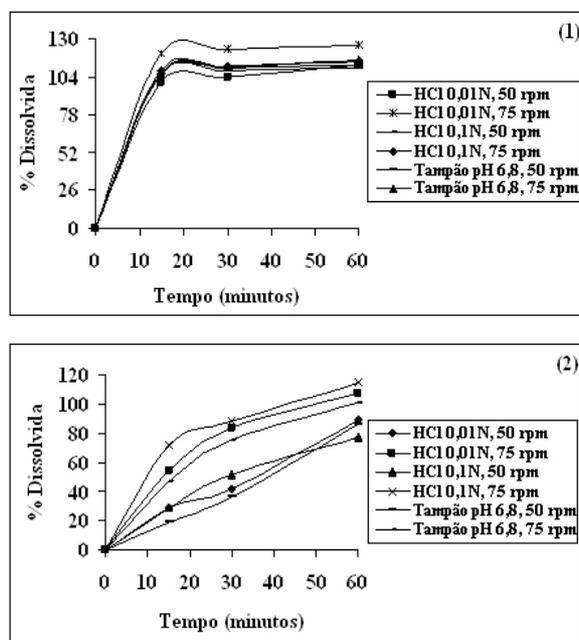


Figura 2. Perfis de dissolução obtidos nas diferentes condições testadas (1) comprimidos (Produto A); (2) cápsulas manipuladas (Produto D).

envolvem uma quantidade mínima dissolvida em determinado intervalo de tempo. Muitas monografias oficiais estabelecem que não menos que 75% do fármaco devem dissolver em 45 min. A Farmacopéia Britânica ³ adota esse critério para quase totalidade das monografias. Para fármacos altamente solúveis uma especificação de único ponto, com no mínimo 85% de dissolução em 60 min ou menos é suficiente para comprovar a qualidade lote a lote do produto ^{5, 21}. Considerando esses critérios e com base nos resultados obtidos, estabeleceu-se a que no mínimo 85% de CTZ devem dissolver em 30 min para aprovar o produto em um primeiro estágio. O método a ser utilizado na avaliação da % dissolvida de fármaco deve cumprir com os parâmetros de validação, tais como linearidade, precisão, exatidão e especificidade ^{20, 22}. Dois métodos foram utilizados para avaliar a porcentagem de fármaco dissolvida: a cromatografia líquida ¹⁵ e a espectrofotometria no ultravioleta, empregando ácido clorídrico 0,1 N e leitura em 232 nm. Os métodos apresentaram resultados satisfatórios quanto à linearidade, precisão e exatidão. Verificou-se, no entanto, que os constituintes do invólucro das cápsulas e os excipientes dos comprimidos apresentaram absorção significativa em 232 nm, inviabilizando o uso do

método espectrofotométrico. Essa interferência não ocorreu para o método cromatográfico, o qual se mostrou adequado para avaliar a dissolução de CTZ tanto em comprimidos, quanto em cápsulas. Após o desenvolvimento do método de dissolução realizou-se estudo comparativo de alguns produtos disponíveis comercialmente, tendo em vista que existem, no mercado nacional, diversos laboratórios farmacêuticos e diversas farmácias de manipulação produzindo formas sólidas de uso oral contendo CTZ. As análises foram realizadas no sentido de verificar a qualidade desses produtos e contribuir para um estudo de intercambialidade dos mesmos.

Todos os comprimidos analisados cumpriram com as especificações da Farmacopéia Brasileira IV ed. ¹⁶ para os testes de variação de peso ($\pm 7,5\%$), desintegração (máximo 30 min), dureza (mínimo 30 N) e friabilidade (perda máxima de 1,5%), como pode ser observado na Tabela 2.

As cápsulas (Tabela 3) também cumpriram com as especificações estabelecidas pela referida farmacopéia para os testes de variação de peso ($\pm 10,0\%$) e desintegração (máximo 45 min). A avaliação da distribuição uniforme do fármaco em cada unidade é considerada muito importante, principalmente para fármacos com baixa concentração ou com janela terapêutica

Produto		Peso médio (mg \pm variação*)	Friabilidade (%)	Dureza (N)	Desintegração (min:seg)
Comprimidos	A	124,8 \pm 9,4	0,02	72,3	5:40
	B	187,4 \pm 14,1	0,02	45,0	1:31
	C	124,7 \pm 9,3	0,16	33,6	2:35
Cápsulas	D	159,4 \pm 15,9	-	-	8:38
	E	207,7 \pm 20,8	-	-	8:50
	F	198,0 \pm 19,8	-	-	7:39

Tabela 2. Valores obtidos na determinação de peso, friabilidade, dureza e desintegração dos produtos contendo cetirizina. **DP** = Desvio padrão, **N** = Newton. * variação de 7,5% para comprimidos e 10% para cápsulas.

Produto	Teor (%) \pm DP (n = 4)	Uniformidade de conteúdo (%) (n = 10)		Dissolução (n = 6)		
		Variação	CV%	%	CV%	
Comprimidos	A	100,5 \pm 1,5	101,6 - 110,4	2,8	96,6	0,9
	B	97,4 \pm 0,8	94,6 - 100,7	2,2	99,4	2,7
	C	100,3 \pm 0,5	100,1 - 105,2	1,9	95,5	3,2
Cápsulas	D	99,0 \pm 0,7	95,8 - 104,1	3,3	51,2	7,3
	E	96,9 \pm 1,1	79,1 - 99,9	7,5	98,2	3,1
	F	101,4 \pm 1,0	91,4 - 102,4	4,1	96,6	8,6

Tabela 3. Resultados obtidos na determinação de teor, uniformidade de conteúdo e % dissolvida dos produtos contendo cetirizina. **DP** = Desvio padrão, **CV** = Coeficiente de variação.

estreita. De acordo com os critérios recomendados pela Farmacopéia Brasileira IV ed.¹⁶, os valores individuais podem variar de 85 a 115%, com CV% máximo de 6%. Todos os produtos cumpriram com as especificações para o teste de uniformidade de conteúdo (Tabela 2), exceto o produto E, que apresentou cinco unidades fora da faixa de 85 a 115%, mas todas dentro da faixa de 75 a 125%. O CV% foi, no entanto, superior a 6%. Embora o produto já tivesse sido reprovado no primeiro estágio, vinte unidades adicionais foram testadas e os resultados obtidos comprovaram a falta de uniformidade do fármaco no lote testado. Em relação ao teor verificou-se que a variação, tanto entre os comprimidos, quanto entre as cápsulas foi inferior a 5%. As percentagens dissolvidas obtidas para os produtos A, B, C, E e F (Tabela 3) encontraram-se acima dos limites de 85% em 30 min estabelecidos para fármacos de liberação imediata.

O produto D, conforme justificado anteriormente, apresentou porcentagem de fármaco dissolvido inferior ao limite especificado (51,17%) devido à presença do HPMC. Na avaliação dos perfis de dissolução (Figura 3) verificou-se que os valores de porcentagem de fármaco dissolvidos, para a grande maioria dos produtos testados, foram superiores a 85% já em 15 min de teste, e a comparação dos perfis pelo método modelo independente simples, que emprega fator de diferença (f_1) e de semelhança (f_2), não pôde ser aplicada. Foi possível, no entanto, calcular o parâmetro de eficiência de dissolução (ED), proposto por Khan e Rhodes¹⁷ (Tabela 4), o qual foi avaliado através de ANOVA para indicar a semelhança ou não entre os perfis de dissolução obtidos.

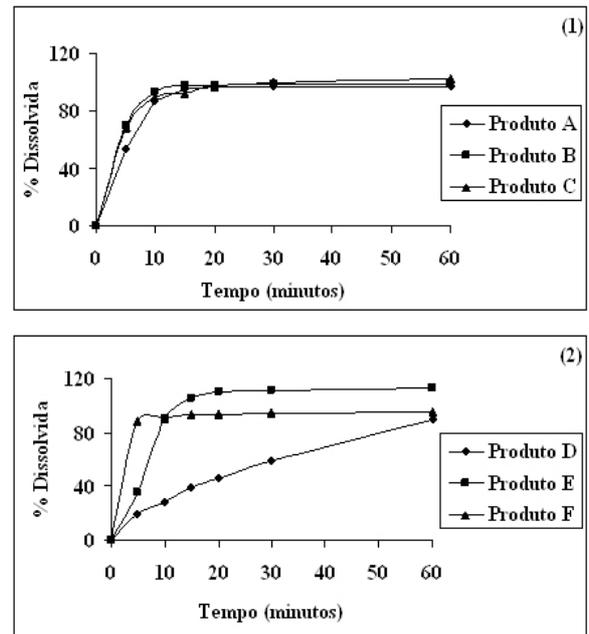


Figura 3. Representação gráfica das porcentagens dissolvidas da cetirizina em HCl 0,1 N a 37,0°C ± 0,5°C: (1) comprimidos, aparato pá, 50 rpm; (2) cápsulas manipuladas, aparato cesta, 50 rpm.

A análise por ANOVA indicou haver diferenças significativas ($P < 0,05$) entre os perfis de dissolução, tanto para comprimidos, como para cápsulas (Tabela 4). Empregando o teste de Tukey verificou-se que não houve diferença significativa entre os produtos A e B, e A e C. Os produtos B e C apresentaram diferenças significativas entre seus perfis. Em relação às cápsulas observou-se que os produtos E e F não apresentaram diferenças, enquanto que os produtos D e F, e D e E, apresentaram diferenças significativas. As diferenças encontradas entre os perfis

Tempo (min)	% Dissolvida (n = 12)					
	Comprimidos			Cápsulas manipuladas		
	A	B	C	D	E	F
5	53,7	70,5	55,7	16,2	35,8	88,9
10	86,9	93,5	79,9	25,4	92,9	90,6
15	95,5	97,3	90,8	35,3	105,4	93,6
20	96,6	97,9	92,9	41,3	110,2	93,6
30	96,8	98,5	96,2	52,9	111,0	94,5
60	97,2	98,5	96,4	81,6	112,9	95,4
ED (%) ± DP	87,8 ± 17,1	92,7 ± 11,0	85,3 ± 15,7	42,1 ± 23,1	94,7 ± 29,7	92,8 ± 2,5
ANOVA (F calculado)		9,63*			321,08*	

Tabela 4. Porcentagem média de cetirizina dissolvida em função do tempo, eficiência de dissolução (ED) e análise estatística realizada entre as ED de comprimidos e de cápsulas manipuladas. **DP** = Desvio padrão, **F** calculado para $P < 0,05$ (3,27), *Valor significativo.

dos produtos estudados poderiam alterar sua biodisponibilidade. Para confirmar a bioequivalência entre os produtos seria necessário, no entanto, realizar estudos *in vivo*, já que não existe correlação *in vivo* - *in vitro* estabelecida para comprimidos e cápsulas contendo CTZ.

CONCLUSÃO

As condições de dissolução utilizadas (900 mL de HCl 0,1N a 37°C ± 0,5 °C, aparato pá para comprimidos e cesta para cápsulas e 30 min de teste) mostraram-se adequadas para avaliar a % de CTZ liberada dos produtos analisados e permitiram, também, poder discriminativo entre as mesmas. Os produtos A, B e C, respectivamente, referência, genérico e similar, bem como o produto F (cápsulas manipuladas), apresentaram resultados adequados em todos os testes a que foram submetidos, sendo considerados equivalentes. O produto D, embora tenha apresentado resultados adequados nas análises de variação de peso, desintegração, uniformidade e teor, apresentou porcentagem dissolvida inferior a 85% em 30 min. Sugere-se que esse produto tenha sua formulação otimizada. O produto E não cumpriu com as com as especificações farmacopeicas para o teste de uniformidade de conteúdo, e a farmácia produtora deve ter suas boas práticas de manipulação otimizadas. Devido às diferenças verificadas entre os perfis de dissolução dos produtos avaliados, torna-se necessária a realização de estudo *in vivo* para conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência dos mesmos.

Agradecimentos. Os autores agradecem à CAPES, CNPq e FAPERGS pelo apoio financeiro concedido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simons, F.E.R (2002) *Am. J. Med.* **113**: 38S-46S.
2. Gonzales, M.A., & K.S. Estes (1998) *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* **36**: 292-300.
3. British Pharmacopoeia (2003) London, Her Majesty's Stationary Office.
4. Pharmacopeial Forum (2006) **32**: 1015.
5. Marcolongo, R. (2003) Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) - Universidade de São Paulo, São Paulo.
6. Manadas, R., M.E Pina & F.A. Veiga (2002) *Rev. Bras. Cien. Farm.* **38**: 375-99.
7. Brasil (2004) ANVISA, RE nº 310. *Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução*, Brasília.
8. Adams, E., D. Coomans, J. Smeyers-Verbeke & D.L Massart (2001) *Int. J. Pharm.* **226**: 107-25.
9. Moore, J. W. & H.H. Flanner (1996) *Pharm. Technol.* **20**: 64-74.
10. FDA (1997) "Guidance for Industry Dissolution Testing of Intermediate Release Solid Oral Dosage Forms", US Department of Health and Human Services (CDER).
11. Marques, M.R.C & W. Brown (2002) *Ver. Analytica* **1**: 48-51.
12. Qureshi, S.A; MCGilvekay, IJ (1998) *Eur. J. Pharm. Sci.* **7**: 249-58.
13. Siewert, M., L. Weinandy, D. Whiteman & C. Judkins (2002) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **53**: 9-14.
14. Likar, M.D., H.L. Mansour & J.W. Harwood (2005) *J. Pharm. Biom. Anal.* **15**: 543-51.
15. Bajerski, L., S.G. Cardoso, M.D Malesuik, I.F. Diefenbach & S.H Miollo (2005) *J. AOAC Intern.* **88**: 424-7.
16. Farmacopéia Brasileira 4ª ed. (1988) São Paulo: Atheneu.
17. Khan, K.A. & C.T. Rhodes (1975) *J. Pharm. Pharmacol.* **28**: 48-9.
18. Rama, A.C.R., F. Veiga, I.V. Fieuredo, A. Sousa & M. Cramona (2006) *Ver. Bras. Cien. Farm.* **42**: 59-68.
19. Ansari, M., M. Kazemipour & J. Talebnia (2004) *Diss. Technol.* **8**: 16-24
20. Brasil (2003) ANVISA, RE nº 901. *Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata*, Brasília.
21. The United States Pharmacopoeia (2004) 28 ed. Rockville, United States Convention.
22. ICH (1996) Steering Committee, *Validation of Analytical Procedures: Methodology*.