



## Caracterização Termoanalítica e Estudo do Perfil de Dissolução de Comprimidos contendo Metronidazol

Patrik O. RODRIGUES <sup>1\*</sup>, Teófilo M. CARDOSO <sup>2</sup>, Marcos A.S. SILVA <sup>1</sup> & Jivaldo R. MATOS <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Trindade, Florianópolis - SC, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário da Grande Dourados (UNIGRAN), Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde, Curso de Farmácia, Rua Balbina de Matos 2121, CEP 79824900, Dourados, MS, Brasil.

<sup>3</sup> Laboratório de Análise Térmica Prof. Dr. Ivo Giolito, Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), Av. Lineu Prestes 748, Butantã, São Paulo - SP, Brasil.

**RESUMO.** O objetivo desse trabalho foi caracterizar através de métodos termoanalíticos e perfil de dissolução, formulações de comprimidos de metronidazol de cinco laboratórios (R, G, SA, SB, SC) comercializadas no mercado nacional. O perfil termoanalítico das formulações permitiu visualizar em algumas delas, interações entre os componentes levando a formação de eutéticos com ponto de fusão inferior ao do metronidazol. As formulações SB e SC apresentaram perfis de dissolução que não contemplaram o preconizado na literatura, confirmando os resultados termoanalíticos. Todas formulações foram comparadas matematicamente através de modelos cinéticos de liberação, demonstrando que o principal mecanismo foi o de primeira ordem. As formulações foram comparadas estatisticamente através de análise de variância (ANOVA) e pós-teste como Tukey e Newman-Kells, apresentando diferenças significativas relacionadas à eficiência de dissolução.

**SUMMARY.** “Thermoanalytical Characterization and Dissolution Profiles Studies of Metronidazole Tablets”. In the present study dissolution tests and thermoanalytical (TA) techniques were applied to metronidazole tablets from five laboratories (R, G, SA, SB, SC) available on the Brazilian market. The TA profiles indicated that in some formulations interactions between components led to eutectic products with lower melting points than metronidazole. The formulations SB and SC showed dissolution profiles that did not agree with published standards, confirming the TA results. All dissolution data were mathematically compared with kinetic models of release, demonstrating the main release mechanism was first order in all the tablets. The formulations were statistically compared by ANOVA and post-hoc tests (Tukey and Newman-Keuls), revealing significant differences in dissolution efficiency (DE).

### INTRODUÇÃO

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas de administração oral depende da liberação da substância ativa a partir da formulação com conseqüente dissolução ou solubilização desta sob condições fisiológicas <sup>1</sup>. Fatores físico-químicos relacionados ao fármaco, em sua forma de administração, determinam a variabilidade da ação farmacológica ligada à formulação e ao processo tecnológico, uma vez que a eficácia terapêutica não depende somente da uniformidade de conteúdo, mas principalmente da quantidade disponível para absorção <sup>2</sup>. Na última década, o planejamento e a inter-

pretação dos testes de dissolução tem recebido considerável atenção. Em particular, o Center of Development and Evaluation Research (CDER/FDA) estabelece o uso de testes de dissolução *in vitro* na avaliação da qualidade de medicamentos, assim como na determinação da equivalência entre formulações <sup>2,3</sup>. Da mesma forma no Brasil, a Resolução Nº 901 de 29 de maio de 2003 estabelece o “Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata” <sup>4</sup>.

A análise térmica constitui um conjunto de técnicas com as quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é

**PALAVRAS CHAVE:** Análise Térmica, Equivalência Farmacêutica, Metronidazol, Perfil de Dissolução.

**KEY WORDS:** Dissolution Profiles, Metronidazole, Pharmaceutical Equivalence, Thermal Analysis.

\* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: patrikoning@hotmail.com

medida em função da temperatura e/ou tempo enquanto a substância é submetida a um programa controlado de aquecimento e/ou resfriamento, sob uma atmosfera previamente definida. As técnicas termoanalíticas vêm sendo amplamente utilizadas na indústria farmacêutica, principalmente pelo fato de serem alternativas rápidas e seguras para o controle de qualidade de fármacos e produtos acabados, encontrando também aplicabilidade na orientação do desenvolvimento de novas formulações. A análise térmica é viável no estudo da estabilidade de fármacos e formulações, determinação de pureza, de compostos eutéticos e avaliação do polimorfismo <sup>5</sup>. Nos estudos de pré-formulação, é possível obter informações quanto às interações ou incompatibilidades entre fármacos-excipientes <sup>6-9</sup>, e ainda, estudos de estabilidade térmica e produtos de decomposição podem ser identificados por associação com outras técnicas analíticas convencionais <sup>10</sup>. Quando dois ou mais compostos são misturados, existe a possibilidade da interação entre estes resultar na formação de eutéticos. Compostos eutéticos são aqueles que possuem ponto de fusão inferior a substância de origem. Suas principais características incluem a diminuição da cristalinidade, vindo a beneficiar a solubilidade e conseqüentemente a velocidade de dissolução, diminuição do ponto de fusão e da estabilidade. A determinação de eutéticos em misturas multicomponentes (fármaco e excipientes) tem aplicabilidade nos estudos de pré-formulação e no controle de qualidade do produto final <sup>11</sup>.

Estimando-se que a formação de componentes eutéticos entre fármaco e excipientes pode alterar parâmetros importantes no desempenho de formas farmacêuticas, e que o ensaio de dissolução avalia a performance e equivalência de apresentações, planejou-se um estudo comparativo termoanalítico e do perfil de dissolução de comprimidos contendo metronidazol.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### ***Substância Química de Referência (SQR) e Amostras***

Utilizou-se como substância química de referência o padrão primário de Metronidazol (United States Pharmacopoeial) com teor declarado de 99,6%. Foram estudadas cinco apresentações de comprimidos contendo Metronidazol disponibilizadas no mercado brasileiro, designadas como R (Flagyl®), G (Genérico) e similares SA, SB e SC na concentração de 250 mg.

### ***Estudo comparativo do perfil termoanalítico***

#### ***Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)***

As curvas DSC foram obtidas a partir da célula DSC-50 (Shimadzu, Japão), sob atmosfera dinâmica de N<sub>2</sub> (100 mL min<sup>-1</sup>), razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup> na faixa de temperatura de 25 a 500 °C, empregando cápsulas de alumínio parcialmente fechadas com ~2 mg de comprimido previamente triturado. A célula DSC foi calibrada e/ou verificada antes dos ensaios no eixo de temperatura utilizando padrões de índio (T<sub>fusão</sub> = 156,6 °C) e zinco (T<sub>fusão</sub> = 419,5 °C) metálicos com pureza de 99,99%. Para o fluxo de calor empregou-se o (H<sub>fusão</sub> do índio metálico (28,6 J g<sup>-1</sup>).

#### ***Termogravimetria/Termogravimetria derivada (TG/DTG)***

As curvas TG/DTG foram obtidas a partir da termobalança modelo TGA-50 (Shimadzu, Japão), na faixa de temperatura de 25 a 600 °C, sob atmosfera dinâmica de N<sub>2</sub> (50 mL min<sup>-1</sup>), razão de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>, utilizando cadinhos de platina com massa de amostra (comprimidos triturados) de ~4 mg. Antes dos ensaios verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado com perdas de massa bem definidas.

### ***Estudo do Perfil de Dissolução***

Um equipamento Nova Ética modelo 299 (Brasil) foi utilizado para a avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos de metronidazol. As condições experimentais atenderam o preconizado pela Farmacopéia Americana (USP 26, 2003) conforme descrito na Tabela 1. O estudo foi realizado com seis unidades de cada formulação. As concentrações foram aferidas em espectrofotômetro UV/VIS Perkin-Elmer (EUA) no comprimento de onda de 278 nm com auxílio de uma curva de calibração previamente construída garantindo linearidade no intervalo de 1-30 µg mL<sup>-1</sup> (r<sup>2</sup> = 0,99978).

### ***Doseamento por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)***

Dez comprimidos foram previamente triturados, sendo retiradas três amostras referentes à massa de um comprimido cada. As amostras foram preparadas na concentração de 400 µg mL<sup>-1</sup> utilizando fase móvel como solvente. A curva de calibração compreendeu concentrações de 80-800 µg mL<sup>-1</sup> (r<sup>2</sup> = 0,9994). Utilizou-se cromató-

Variável	Condição experimental
Aparato	Método 1 (cesto)
Velocidade de agitação	100 rpm
Meio de dissolução	Ácido clorídrico 0,1 M
Volume do meio	900 mL
Alíquota retirada	10 mL
Método analítico	Espectrofotometria UV em 278 nm*
Amostragem	1, 5, 10, 15, 30 e 60 min

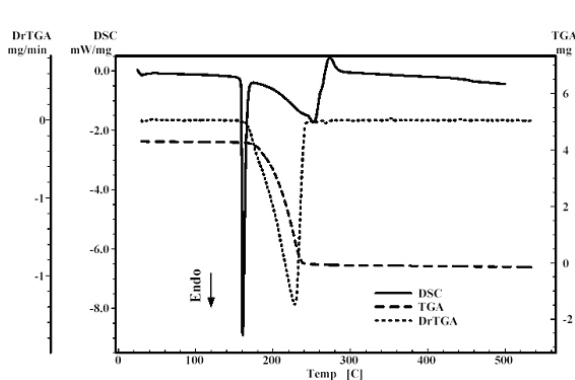
**Tabela 1.** Condições experimentais utilizadas para o perfil de dissolução dos comprimidos de metronidazol.  
\* As alíquotas foram previamente centrifugadas a 4500 rpm por 5 min.

grafo líquido constituído por um Injetor Rheodyne 7125 (EUA), bombas LC-10AD, detector UV/VIS SPD-10AVP e controlador SCL-10AVP (Shimadzu, Japão). Empregou-se uma coluna Polaris C18-A, 150 mm de comprimento com 4,6 mm de diâmetro interno e tamanho de partícula 5  $\mu\text{m}$  (Metachem Technologies Inc., Canadá) associada a uma pré-coluna de 20 mm de comprimento com 2 mm de diâmetro interno (Alltech Associates Inc., Deerfield, IL.) as quais foram mantidas à temperatura ambiente durante o ensaio. A fase móvel constituída de água-metanol (80:20, v/v) foi eluída numa razão de 1 mL  $\text{min}^{-1}$ . O volume de amostra injetado foi de 20  $\mu\text{L}$  com detecção em 278 nm.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a curva DSC da SQR, observou-se que o fármaco funde na temperatura de 160,5  $^{\circ}\text{C}$ . As curvas TG e DTG mostram perda de massa total em apenas uma etapa, entre 160 e 250  $^{\circ}\text{C}$ , característica do processo de volatilização da substância, que ocorre à medida que a espécie funde (Fig. 1).

Durante o processo de desenvolvimento de uma forma farmacêutica, é importante monitorar o comportamento térmico, como por exemplo,

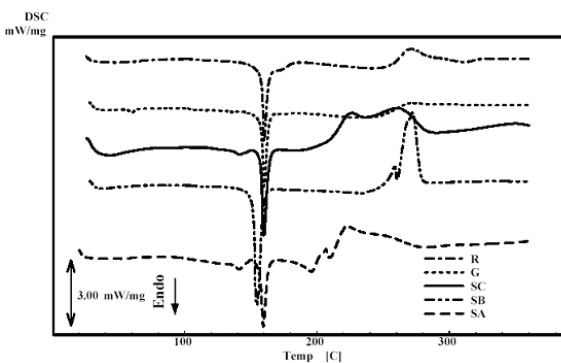


**Figura 1.** Curvas DSC, TG e DTG da SQR em atmosfera de nitrogênio sob aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

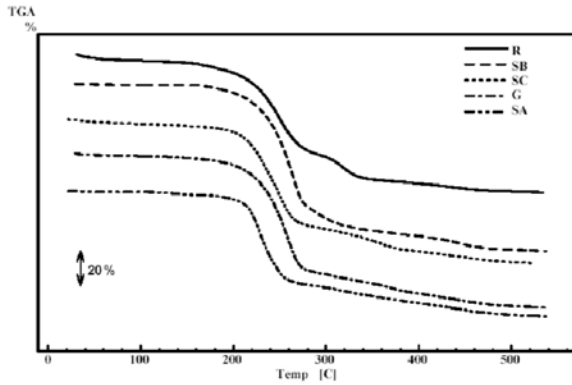
o ponto de fusão do fármaco na formulação de forma a prevenir a ocorrência de misturas eutéticas, o que pode vir a prejudicar as suas características físico-químicas. Os dados extraídos das curvas DSC (Fig. 2) dos comprimidos estão listados na Tabela 2. A  $T_{\text{onset}}$  de fusão da SQR expressa o ponto referente à fusão do fármaco na forma pura. A Farmacopéia Portuguesa VII edição<sup>12</sup> menciona que a faixa de fusão do metronidazol é de 159,0 a 163,0  $^{\circ}\text{C}$ . As curvas DSC evidenciaram que a fusão do fármaco nas formulações ocorreu entre 151,0 e 157,7  $^{\circ}\text{C}$ , indicando que as amostras não mantiveram as características iniciais do metronidazol, podendo comprometer sua performance e estabilidade,

Amostras	$T_{\text{onset}}$ (fusão) ( $^{\circ}\text{C}$ )	$\Delta H$ (fusão) ( $\text{J g}^{-1}$ )
SQR	160,5	227,9
R	157,7	74,4
G	156,2	83,3
SA	156,0	82,8
SB	151,0	172,8
SC	156,5	104,3

**Tabela 2.** Dados termoanalíticos dos comprimidos triturados de metronidazol obtidos por DSC.



**Figura 2.** Curvas DSC das formulações (R, G, SC, SB e SA) de metronidazol em atmosfera de nitrogênio sob aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ .

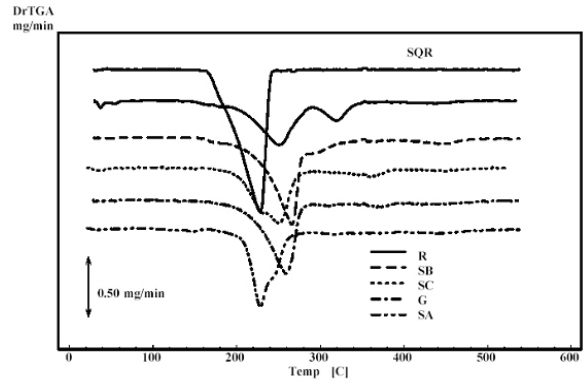


**Figura 3.** Curvas termogravimétricas (TG) das formulações de Metronidazol em atmosfera de nitrogênio, sob aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>.

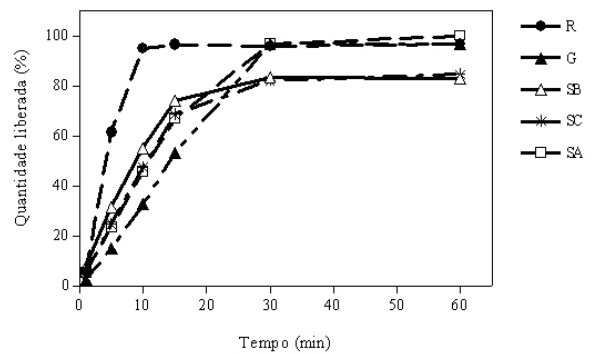
particularmente com a amostra SB ( $T_{onset} = 151,1\text{ °C}$ ).

A antecipação do evento de fusão do metronidazol nas formulações pode estar relacionado a fusão anterior de algum excipiente, solubilizando o fármaco de modo a diminuir sua  $T_{onset}$ , ou a formação *in situ* de composto eutético entre integrantes da formulação. Sendo a entalpia de fusão ( $\Delta H_{fusão}$ ) correspondente à energia requerida para que se complete o evento de fusão, observou-se que as formulações estudadas apresentaram valor de  $\Delta H_{fusão}$  inferior a SQR devido ao fármaco não estar na forma isolada, mas sim constituindo mistura com excipientes. A diminuição da entalpia de fusão quando em misturas com mais de dois componentes, como no caso das formulações, não traduz indicativo de alteração nas características do fármaco. A diminuição da estabilidade térmica pode ser observada através das curvas termogravimétricas (Fig. 3) e derivadas (Fig. 4). Para as amostras SB e SC a volatilização do metronidazol iniciou próximo a 165 °C. Estas amostras apresentaram estabilidade térmica inferior as outras formulações, onde a volatilização teve início em aproximadamente 190 °C.

A absorção de fármacos a partir de comprimidos ou cápsulas depende da dissociação da substância ativa a partir da forma de apresentação, desintegração, e dissolução em condições fisiológicas. Devido a natureza crítica dos primeiros dois passos, a dissolução *in vitro* constitui uma relevante predição da performance *in vivo* de medicamentos. Dentre todos os testes de controle empregados neste tipo de apresentação o ensaio de dissolução mostra-se como um dos mais importantes, congregando na sua interpretação conceitos físico-químicos diversos. Os perfis de dissolução das formulações estudadas estão apresentados na Figura 5.



**Figura 4.** Curvas DrTG das formulações de metronidazol obtidas em atmosfera de nitrogênio sob aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>.



**Figura 5.** Perfis de dissolução das formulações contendo metronidazol.

A análise dos resultados do perfil de dissolução pode ser feita através de modelos dependentes e independentes de avaliação<sup>13,14</sup>. Existem diversos modelos dependentes para representar o perfil de dissolução de fármacos. A interpretação quantitativa dos valores obtidos no ensaio de dissolução é facilitada pelo uso de equações matemáticas que relacionam a curva de dissolução com vários parâmetros inerentes a forma farmacêutica de apresentação. Os principais modelos dependentes<sup>15</sup> utilizados para determinação da ordem de liberação a partir de comprimidos e cápsulas convencionais são apresentados na Tabela 3.

Os resultados do perfil de dissolução das formulações de metronidazol a partir de modelos

Modelo/ordem	Equação
Zero ordem	$Q = Q_0 - K_0t$
Primeira ordem	$\ln Q = \ln Q_0 - K_1t$
Higuchi	$M_t = K_{Ht}t^{1/2}$
Hixson-Crowell	$Q^{1/3} = Q_0^{1/3} - K_c t$

**Tabela 3.** Modelos/ordens de liberação e suas respectivas equações matemáticas.

Amostra	Modelo de Liberação			
	Primeira ordem	Zero ordem	Higuchi	Hixson-Crowell
R	0,97009	0,91126	0,96707	0,95954
G	0,95506	0,99830	0,97968	0,98084
SA	0,99335	0,86600	0,95145	0,96136
SB	0,96305	0,89870	0,96852	0,94487
SC	0,98237	0,93120	0,98067	0,96923

**Tabela 4.** Modelo de liberação segundo coeficiente de correlação de Pearson.

Amostras	$t_{50\%}$ (min)	$Q_{60}$ (%)	K	ED (%) $\pm$ DP*
R	2,69	96,954	0,2569 min <sup>-1</sup>	89,06 $\pm$ 1,62
G	38,01	96,837	3,2889 mg min <sup>-1</sup>	73,45 $\pm$ 1,47
SA	6,55	100,02	0,1059 min <sup>-1</sup>	78,31 $\pm$ 4,58
SB	456,98	83,141	17,815 mg/ L min <sup>-1</sup>	71,64 $\pm$ 1,14
SC	11,74	84,726	0,0590 min <sup>-1</sup>	69,53 $\pm$ 1,62

**Tabela 5.** Valores da meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ), porcentagem liberada em 60 min ( $Q_{60}$ ), constante de dissolução (k) e eficiência de dissolução (ED). \* Desvio padrão.

dependentes estão apresentados na Tabela 4. De acordo com as equações matemáticas, o modelo pelo qual o fármaco é liberado a partir da forma farmacêutica é aquele onde o coeficiente de correlação de *Pearson* mais se aproxima de 1 (um), o que indica uma linearidade entre a equação proposta e o perfil de dissolução.

De acordo com a Tabela 4, as amostras R, SA e SC demonstraram uma velocidade de liberação dependente da quantidade de fármaco presente na formulação, ou seja, de Primeira Ordem. Medicamentos onde a liberação não depende da quantidade de fármaco presente na formulação, e existe uma relação constante entre quantidade liberada e tempo, são ditos de Zero Ordem, caso da amostra G estudada. O modelo de Higuchi apresentado pela amostra SB prediz que o fármaco é liberado por dissociação do medicamento no meio (como ocorre com modelos de Primeira e Zero Ordens), paralelamente ao mecanismo Fickiano de difusão. Auxiliando na análise dos modelos matemáticos, outros parâmetros também dependentes são amplamente utilizados. A meia-vida de dissolução ( $t_{50\%}$ ) expressa o tempo necessário para liberação de 50% do fármaco. A constante de dissolução (k) auxilia no entendimento da cinética de liberação, sendo representada pela inclinação da reta na correlação de Pearson eleita para a formulação. Por último, a eficiência de dissolução (ED) representa um dos parâmetros mais utilizados para comparação da equivalência entre formulações, sendo calculada a partir

da área sobre a curva (AUC) do perfil de dissolução. Tais parâmetros relacionados às formulações de metronidazol estão expressos na Tabela 5.

As amostras G e SB não apresentaram meia-vida de dissolução condizente com o perfil demonstrado na Figura 5. No caso da amostra SB, isto se deve ao fato de que o coeficiente de *Pearson*, para o modelo de Higuchi não difere significativamente do coeficiente encontrado para primeira ordem, podendo levar a problemas de identificação do mecanismo de liberação. Para a amostra G o perfil incomum para este tipo de formulação pode ser atribuído a inadequação e/ou ao número excessivo de excipientes utilizados. Quando para estas amostras é aplicada a fórmula do  $t_{50\%}$  para primeira ordem, o resultado encontrado, de 11,56 min para a amostra SB e 5,56 min para a amostra G confirma ser este modelo o mais coerente.

A United States Pharmacopoeia<sup>16</sup> preconiza que para comprimidos de metronidazol ao fim do ensaio de dissolução (60 min) no mínimo 85% do fármaco tenha sido liberado. As amostras R, G e SA atenderam as especificações farmacopéicas, demonstrando uma liberação superior ao limite indicado. Este limite não foi contemplado pelas amostras SB e SC que apresentaram performances de dissolução indesejáveis. Vários fatores podem influenciar de forma negativa no desempenho de comprimidos. Fatores estes que podem estar relacionados aos componentes da formulação ou ao processo tecnológi-

Amostra	Teor (%) $\pm$ DP*
R	98,55 $\pm$ 0,32
G	97,72 $\pm$ 1,11
SA	99,83 $\pm$ 0,88
SB	94,87 $\pm$ 0,84
SC	94,67 $\pm$ 1,80

**Tabela 6.** Teor de metronidazol determinado por CLAE. \* Desvio Padrão.

co empregado, como falta de homogeneidade na mistura resultando em quantidades inadequadas por unidade de produto. Gomes-Pinho & Storpirtis<sup>17</sup> mencionam que necessariamente, a forma farmacêutica deve ser capaz de liberar o princípio ativo na quantidade e na velocidade adequadas, de modo a garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente. Para elucidar se a baixa concentração de metronidazol ao final do teste de dissolução deveu-se a não uniformidade da formulação, foi realizado doseamento através de cromatografia líquida de alta eficiência (Tabela 6).

Quanto ao teor de metronidazol, os resultados demonstram que todas as formulações atenderam à especificação farmacopéica<sup>16</sup>. No entanto, as amostras SB e SC apresentaram teores inferiores em comparação as outras formulações em estudo. De acordo com os dados obtidos através da Calorimetria Exploratória Diferencial (Tabela 2) e Termogravimetria (Figuras 3 e 4), as amostras SB e SC apresentaram provavelmente interação entre o fármaco e os componentes da formulação, diminuindo a estabilidade térmica do metronidazol. A interação entre os componentes levando a formação de eutético pode alterar características físico-químicas importantes relacionadas ao fármaco, como a solubilidade, imprescindível para o bom desempenho no ensaio de dissolução.

A eficiência de dissolução (ED) pode ser utilizada na comparação entre perfis de dissolução, seja no controle de qualidade lote a lote ou na avaliação da equivalência farmacêutica entre formulações. A ED representa uma medida de análise dependente do perfil de dissolução que

Amostras	Grupos homogêneos*	
	Tukey	Newman-Keuls
R	-	-
G	SB e SC	SB
SA	-	-
SB	G e SC	G e SC
SC	G e SB	SB

**Tabela 8.** Identificação dos grupos homogêneos entre as formulações. \* Significativo para  $p < 0,05$  (CI = 95%).

isoladamente não possui poder de distinção. Dessa maneira, modelos independentes são comumente utilizados para a análise da ED. Os modelos independentes são na verdade aplicações estatísticas que objetivam avaliar a semelhança ou diferença entre grupos<sup>18</sup>. O teste *t* de Student, a análise de variância (ANOVA), assim como os pós-testes aplicados juntamente com ANOVA são exemplos clássicos de aplicações estatísticas na comparação da eficiência de dissolução entre formulações.

Os resultados da ED apresentados na Tabela 5, foram submetidos a análise de variância (Tabela 7). Os dados apontam que existe diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos. Para a elucidação de quais grupos apresentaram-se homogêneos, foram aplicados os modelos de pós-teste de Tukey e Newman-Kells (Tabela 8). O resultado denota a diferença entre as amostras em relação ao medicamento de referência, inclusive o medicamento genérico.

## CONCLUSÕES

Formas farmacêuticas em que o fármaco apresenta-se no estado sólido, merecem atenção especial uma vez que a dissolução pode ser afetada significativamente por características inerentes ao próprio fármaco, bem com pela presença de excipientes, além do processo de fabricação empregado. O estudo da equivalência entre formulações é fundamental para que se possa garantir a qualidade e intercambialidade de apresentações farmacêuticas. Neste estudo, as técnicas termoanalíticas DSC e TG mostra-

Fonte da variação	SQ	GI	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	1455,063	4	363,7658	61,33953	1,47E-12	2,758711
Dentro dos grupos	148,2591	25	5,930365			
Total	1603,322	29				

**Tabela 7.** Análise de variância dos dados da eficiência de dissolução. Significativo para  $p < 0,05$  (IC = 95%).

ram-se confiáveis na caracterização e controle de qualidade de comprimidos de metronidazol, uma vez que anteriormente ao teste de dissolução, apontaram a inadequação de algumas das formulações.

**Agradecimentos.** Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio na forma de bolsas, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CDER (1997) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*.
2. Del Comune, A.P., S. Storpirtis & R.M.H. Kedor (1996) *Rev. Farm. Bioquím. Univ. São Paulo* **32**: 29-32.
3. FDA (1995) Food and Drug Administration, Federal Register, *Part IV* **60 (230)** 61638-43.
4. Brasil. ANVISA (2003) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Resolução Nº 901 de 29 de maio de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de dissolução imediata (FFSOLI)*. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. [Acesso em: 04 maio 2007].
5. Macêdo, R.O & T.G. Nascimento (2002) *Thermochim. Acta* **392**: 85-92.
6. Mura, P., M.T. Faucci, A. Manderioli, S. Furlanetto & S. Pinzauti (1998) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**: 747-56.
7. Venkataram, S., M. Khohlokwane & S.W. Wallis (1995) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21**: 847-55.
8. Lotter, A.P, C.E.P. Malan & M. Villiers (1997) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **23**: 533-7.
9. Gomes-Pinho, J.J.R., J.R. Matos, L.P. Mercuri, M.H. Miyano & S. Storoiritis (1998) *Anais Assoc. Bras. Quím.* **47**: 305-7.
10. Souza Araújo, A.A., S. Storpirtis, L.P. Mercuri, F.M.S. Carvalho, M. Santos Filho & J.R. Matos (2003) *Int. J. Pharm.* **260**: 303-14.
11. Florence, A.T. & D. Attwood (2003) *Princípios Físico-Químicos em Farmácia*. Ed. USP: São Paulo, págs. 63-5.
12. Farmacopéia Portuguesa, 7ª ed. (2002) Lisboa: Rainho & Neves, Vol. II, págs. 473-5.
13. Yuksel, N., A.E. Kanik & T. Baykara (2000) *Int. J. Pharm.* **209**: 57-67.
14. Bartoszynski, R., J.D. Powers, E.E. Herderick & J.A. Pultz (2001) *Pharmacol. Res.* **43**: 369-87.
15. Costa, P. & J.M.S. Lobo (2001) *Eur. J. Pharm. Sci.* **13**: 123-33.
16. The United States Pharmacopoeia. 26<sup>th</sup> ed. (2003) Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, pág. 1518.
17. Gomes-Pinho, J.J.R. & S. Storpirtis (1999) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **35**: 101-9.
18. Rodrigues, P.O. & M.A.S. Silva (2005) *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **34**: 13-23.