

# Avaliação físico-química de cápsulas manipuladas de prednisona no município de Erechim, RS

Roberta Barancelli\*

João Ronaldo Notargiacomo Ferreira\*\*

## Resumo

Atualmente a farmácia de manipulação exerce um papel de extrema importância nos cuidados com a saúde. Os testes de controle de qualidade representam informações valiosas as quais garantem que formulações farmacêuticas tenham sua eficácia comprovada. A prednisona (PD) é uma pró-droga a qual se torna farmacologicamente ativa após sua metabolização no organismo. A ação da PD deve-se em grande parte pela inibição da transcrição da cicloxigenase-2; tem sido utilizada no alívio da dor e no combate às inflamações. Considerando que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se necessário avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica. Realizaram-se testes conforme monografia da PD, encontrados na Farmacopéia Brasileira IV (2003) e Americana (USP, 29) para a caracterização físico-química da substância química de referência (SQR) e das amostras. Também, avaliaram-se os perfis de dissolução de cápsulas magistrais e comprimidos. Conforme os resultados obtidos, tanto a SQR como as amostras cumpriram com as especificações farmacopéicas nos testes de peso médio (<10% e 7,5%), dureza (> 30N), friabilidade (<1,5%), desintegração (<30min) e doseamento (90% – 110%). Na análise comparativa entre os perfis, ambos os produtos em cápsulas apresentaram diferenças significativas em relação ao comprimido. Nas condições analisadas apenas os comprimidos cumpriram com as especificações para o teste de dissolução. Palavras-chave: Prednisona. Perfil de dissolução. Biodisponibilidade.

\* Acadêmica do Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), *Campus* de Erechim, RS.

\*\* Docente do Curso de Farmácia, na disciplina de Tecnologia Farmacêutica II e Farmacognosia II, da Universidade do Oeste de Santa Catarina (Unoesc), *Campus* de Videira, SC; Rua Paese, 198, Bairro da Torres, CEP 89560-000, Videira, SC; joaoronaldo-ferreira@bol.com.br

## 1 INTRODUÇÃO

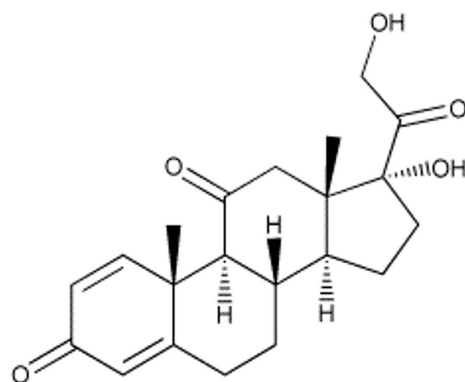
Os testes de controle de qualidade sejam eles físico-químicos, sejam microbiológicos representam informações valiosas as quais garantem que formulações farmacêuticas tenham sua eficácia terapêutica comprovada.

Os antiinflamatórios podem ser divididos entre os antiinflamatórios esteróides (glicocorticóides), derivados da cortisona, também chamados de corticóides ou esteróides, e os antiinflamatórios não-hormonais ou não-esteroidais, que também se constituem em uma enorme série de medicamentos (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; RANG; DALE; RITTER, 2001).

A prednisona (PD) é um antiinflamatório esteróide, do grupo dos glicocorticóides, definida como pró-droga, ou seja, o fármaco só se torna farmacologicamente ativo após ter sido metabolizado. A forma ativa da PD é a prednisolona, sendo utilizado para tratamento de inflamações gerais (LAAN; JANSEN; VAN RIEL, 1999; RANG; DALE; RITTER, 2001).

Além disso, formulações sólidas de uso oral, em virtude da necessidade de desintegração no líquido gastrointestinal, devem ser constantemente avaliadas como forma de alcançar seus objetivos terapêuticos por meio de sua absorção e ligação com os sítios de ação.

A PD (Esquema 1), pertence à classe dos antiinflamatórios esteroidais, e é quimicamente denominada 17,21-diidroxi-pregna-1,4-dieno-3,11,20-triona. Sua atividade antiinflamatória ocorre pela inibição de um sistema enzimático denominado cicloxigenase (COX2), responsável pela síntese dos diferentes tipos de prostaglandinas. A PD é comercializada na forma farmacêutica de comprimidos, mas também pode ser encontrada nas farmácias magistrais na forma de cápsulas (RANG; DALE; RITTER, 2001; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2003).



Esquema 1: Fórmula estrutural da Prednisona

Fonte: Farmacopéia Brasileira (2003).

Considerando que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se necessário avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando testes *in vitro*, que permitam visualizar como a dissolução ocorre em razão do tempo (STORPIRTIS et al., 2004).

Entre os fatores que interferem no resultado da dissolução estão incluídas questões relacionadas ao fármaco e formulação, ao equipamento e ao meio ambiente, entre eles podem ser destacados, solubilidade, excipientes, tecnologia de fabricação, aparato utilizado e pH, viscosidade e temperatura do meio de dissolução. Os testes de dissolução *in vitro* são os métodos preditivos mais sensíveis e confiáveis da

disponibilidade do fármaco *in vivo* (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARQUES; BROWN, 2002; MARCOLONGO, 2003).

Em virtude da importância da certificação da qualidade para formulações sólidas de uso oral, no presente trabalho procura-se avaliar as características físico-químicas e o perfil de dissolução de comprimidos industrializados e cápsulas manipuladas de PD, disponíveis no mercado farmacêutico magistral de Erechim, RS. A dosagem de PD nas preparações analisadas foi de 5mg; foram submetidas aos testes de perfis de dissolução e comparadas estatisticamente por meio do Fator de semelhança e de diferença ( $f_1$  e  $f_2$ ) para as cápsulas manipuladas e *teste-t* para a comparação entre os comprimidos genéricos e as cápsulas manipuladas.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 MATERIAL

#### 2.1.1 Substância química de referência (SQR)

A substância química utilizada como referência (SQR) foi a matéria-prima de PD obtida no mercado nacional (DEG) sendo avaliada quanto às suas características físico-químicas, mediante testes de descrição (caracteres físicos, solubilidade), ensaios de pureza (ponto de fusão) e identificação, conforme Farmacopéia Brasileira (1988).

#### 2.1.2 Amostras

Foram adquiridas cápsulas manipuladas (Produto A, B e C), incolores, contendo 5mg de PD em três diferentes farmácias de manipulação, localizadas em Erechim, RS. A amostra de comprimidos (D) genéricos contendo 5mg de PD também foi adquirida comercialmente na Farmácia Escola da URI, *Campus* de Erechim, RS. Os excipientes do Produto D são: lactose, amido de milho, polividona e estearato de magnésio.

#### 2.1.3 Solventes e reagentes

- a) Água Destilada;
- b) Clorofórmio, Tedia\*;
- c) Etanol Quimex 99,3% PA;
- d) Metanol, Tedia\*.

#### 2.1.4 Equipamentos e acessórios

- a) Aparelho de Dissolução Nova Ética\*;
- b) Aparelho de Desintegração Nova Ética\*;

- c) Balança Analítica Sartorius<sup>®</sup>;
- d) Dispositivo metálico em espiral (fio de aço espiralado);
- e) Durômetro Off Tec Galileo<sup>®</sup>;
- f) Espectrofotômetro Digital Quimis<sup>®</sup>;
- g) Filtros quantitativos Schleicher & Schuell<sup>®</sup>;
- h) Friabilômetro Nova Ética<sup>®</sup>.

## 2.2 MÉTODOS

### 2.2.1 Testes de descrição, pureza e identificação da SQR

A descrição da PD SQR, de acordo com a Farmacopéia Brasileira (2003), deve ser realizada mediante avaliação dos caracteres físicos e solubilidade. A descrição física da SQR, quanto à cor e ao aspecto cristalino foi realizada por meio da observação visual. A solubilidade foi determinada pela solubilização da SQR nos seguintes solventes: água, clorofórmio, etanol, metanol, ambos a 25 °C.

Na determinação da temperatura de fusão, conforme Farmacopéia Brasileira (1988), uma pequena quantidade da SQR foi dessecada previamente durante 24 horas em estufa à vácuo sobre sílica-gel. Foram introduzidas em capilares, quantidades suficientes para preencher aproximadamente 4mm de altura, fechando-se uma de suas extremidades e inseridos na célula de aquecimento. Durante o aquecimento observou-se a temperatura de fusão, na qual a substância tornou-se totalmente líquida.

O teste de identificação da SQR, conforme monografia do fármaco, Farmacopéia Brasileira (2003), foi realizado por meio de método espectrofotométrico na região do UV, em 239nm, utilizando etanol como solvente nas soluções de PD a 0,001%. O mesmo teste foi aplicado para o Produto D, para fins comparativos com os resultados da SQR, em 239nm.

### 2.2.2 Determinação do peso médio

O peso médio das cápsulas foi realizado conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988), mediante pesagem individual de 20 unidades de cápsulas contendo PD, com posterior retirada do conteúdo e nova pesagem individual. A diferença entre os pesos representa o peso do conteúdo individual. Na determinação do peso médio dos comprimidos, pesaram-se individualmente 20 unidades. Em seguida, determinaram-se as variações percentuais dos conteúdos das cápsulas e do peso dos comprimidos, em relação à média.

### 2.2.3 Dureza

A determinação da dureza dos comprimidos foi realizada conforme Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando equipamento de dureza, no qual se determinou a força, em Newtons, necessária para romper 10 comprimidos do Produto D, calculando-se as médias e as variações percentuais referentes ao peso médio.

#### 2.2.4 Friabilidade

A determinação da friabilidade dos comprimidos foi realizada conforme Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando equipamento específico para o teste. Pesaram-se 20 comprimidos do Produto D, os quais foram introduzidos no aparelho e submetidos à sua ação a 20 rotações por minuto. Após 5 minutos pesaram-se novamente 20 comprimidos calculando-se a perda de pó, pela diferença entre as pesagens.

#### 2.2.5 Teste de desintegração

A determinação do tempo de desintegração dos comprimidos e das cápsulas realizou-se conforme Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando equipamento específico de desintegração, e água como líquido de imersão, mantida a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Para o teste utilizaram-se seis unidades de cada produto.

#### 2.2.6 Doseamento por espectrofotometria na região do ultravioleta (UV)

A análise por espectrometria na região do ultravioleta foi efetuada segundo preconiza a Farmacopéia Brasileira (2003). A solução da SQR foi preparada, pesando-se analiticamente 50mg de PD, e transferida para balão volumétrico de 50ml, com o auxílio de 30ml de etanol. A solução foi colocada em ultra-som durante 15 minutos e, posteriormente, completado o volume com etanol. Uma alíquota de 1ml foi transferida para balão volumétrico de 100ml, e o volume novamente completado com o mesmo solvente, obtendo-se uma solução de 0,001%.

No preparo das soluções de amostras, pesou-se analiticamente o equivalente a 5mg de PD, transferidos para balão volumétrico de 50ml com o auxílio de 30ml de etanol e submetidos a ultra-som durante 15 minutos. Em seguida, os volumes foram completados com etanol, e as amostras foram filtradas com filtros quantitativos (Schleicher & Schuell). Alíquotas de 5ml foram transferidas, de cada amostra, para balões volumétricos de 50ml e os volumes completados com o mesmo solvente, obtendo-se uma solução 0,001%.

As leituras das amostras e da solução SQR foram realizadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 239nm, utilizando como branco etanol.

#### 2.2.7 Teste de perfil de dissolução *in vitro*

O teste de perfil de dissolução foi realizado nas condições preconizadas pela Farmacopéia Brasileira (2003), conforme monografia para comprimidos contendo PD, utilizando 12 unidades de cada produto. Como meio de dissolução empregou-se 500ml de água destilada, utilizando pás como dispositivos de agitação, com velocidade de 50rpm, mantidos a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Coletaram-se duas alíquotas de 5ml nos seguintes intervalos 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos. No teste com as cápsulas manipuladas utilizaram-se dispositivos confeccionados de fios metálicos (aço) em espiral, para mantê-las no fundo das cubas, evitando flutuações. A determinação da porcentagem de PD dissolvida foi efetuada por espectrofotometria na região do UV, em comprimento de onda de 239nm, ante uma solução da SQR, na concentração de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 DESCRIÇÃO, PUREZA E IDENTIFICAÇÃO DA SQR

Nos testes de descrição e pureza, os resultados foram de acordo com as especificações da monografia do fármaco. Nos resultados do teste de identificação da SQR e dos Produtos (A, B, C e D), pode ser observado no Gráfico 1, máximos de absorvidade em 239nm, cumprindo satisfatoriamente com as especificações da monografia do fármaco (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2003).

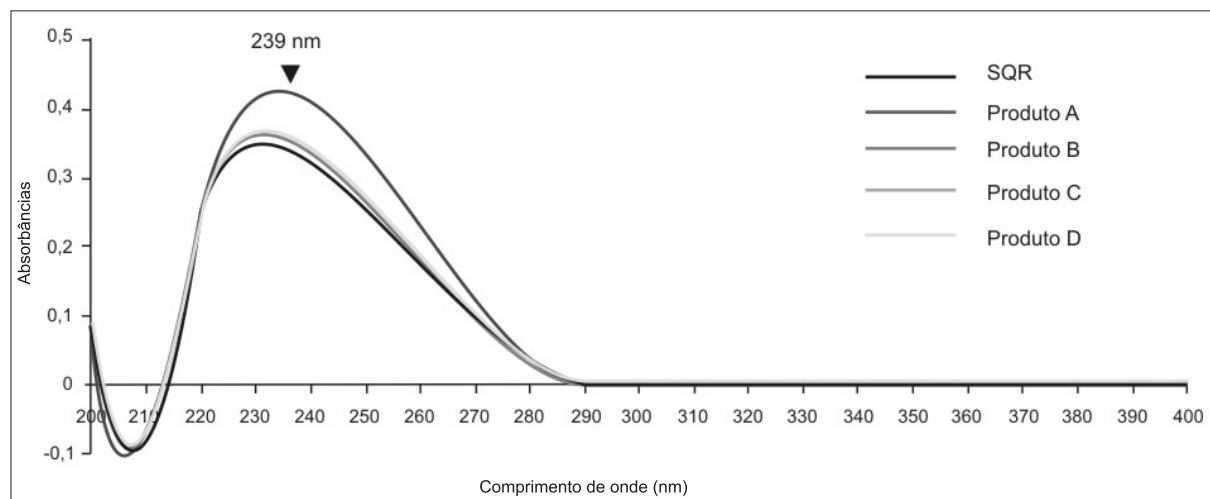


Gráfico 1: Espectro de absorção na região do UV da prednisona SQR (P) e das amostras em cápsulas (Produto A, B e C) em comprimidos (Produto D)

Fonte: os autores.

#### 3.2 DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO DAS AMOSTRAS

Na análise do peso médio das amostras, ambas apresentaram resultados satisfatórios, dentro dos limites preconizados pela Farmacopéia Brasileira (1988); não foram observados valores fora dos limites de  $\pm 10\%$  para cápsulas e  $\pm 7,5\%$  para comprimidos (Tabela 1).

Tabela 1: Valores obtidos na determinação de peso médio dos Produtos A, B, C e D

Produtos	Peso Médio (g) $\pm$ DP	Limites de variação <sup>a</sup>	Nº de unidades fora dos limites especificados <sup>b</sup>
Produto A	0,108 $\pm$ 0,004638	10%	-
Produto B	0,1238 $\pm$ 0,00421	10%	-
Produto C	0,133 $\pm$ 0,00298	10%	-
Produto D	0,2008 $\pm$ 0,001095	7,5%	-

Fonte: os autores.

Legenda: <sup>a</sup> Limites especificados pela Farmacopéia Brasileira (1988), para variação de pesos.

<sup>b</sup> Número de unidades fora dos limites especificados, porém abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

### 3.3 FRIABILIDADE, DUREZA E DESINTEGRAÇÃO

Nos testes de dureza e friabilidade, as amostras em comprimidos cumpriram com as especificações farmacopéicas, apresentando resultados satisfatórios, com valores superiores ao mínimo aceitável de 30N (34,55N) para a dureza e perda de massa inferior a 1,5% (0,12%), conforme pode ser visto na Tabela 2 (Farmacopéia Brasileira, 1988).

Nos testes desintegração das amostras, comprimidos e cápsulas apresentaram resultados satisfatórios para o tempo de desintegração, com tempo inferior a 30 minutos, em acordo com as especificações farmacopéicas (Tabela 2).

Tabela 2: Valores obtidos nos testes de dureza, friabilidade e desintegração

Produtos	Dureza N (Média = 10 un)	Friabilidade (%)	Tempo de desintegração
Produto A	NA	NA	6m
Produto B	NA	NA	6m e 20s
Produto C	NA	NA	5m
Produto D	34,55	0,12	5m e 32s
Especificações*	Mínimo aceitável: 30 N	Inferior a 1,5 %	Máximo: 30m

Fonte: os autores.

Legenda: \* Especificações preconizadas pela Farmacopéia Brasileira (1988).

NA = Não Aplicável.

### 3.4 DOSEAMENTO POR ESPECTROFOTOMETRIA NA REGIÃO DO UV

Os resultados da curva padrão de PD SQR, demonstraram que o método utilizado para a determinação de PD em preparações farmacêuticas é linear, com coeficiente de correlação de pearson > 0,99. A faixa de concentração estudada foi de 4,0 a 20,0µg/ml, e as leituras foram realizadas pelo método espectrofotométrico na região do UV, em 239nm (Gráfico 2). No teste de doseamento das amostras, ambas apresentaram resultados satisfatórios (Tabela 3), com teores de PD dentro da faixa estabelecida pela monografia do fármaco (90 % - 110%).

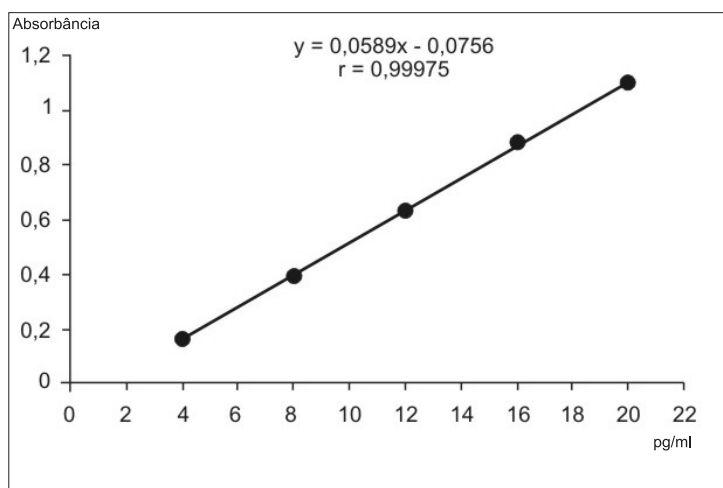


Gráfico 2: Curva de calibração da SQR de PD (n = 3)

Fonte: os autores.

Tabela 3: Valores experimentais referentes à determinação de teor de prednisona nas preparações farmacêuticas (Produto A, B, C e D), por espectrofotometria no UV

	Produto A		Produto B		Produto C		Produto D	
	(mg/comp)	(%)	(mg/comp)	(%)	(mg/comp)	(%)	(mg/comp)	(%)
	5,31	106,18	5,31	106,18	4,93	98,6	5,42	108,43
	5,38	107,58	5,34	106,74	4,90	98,03	4,58	109,55
	5,34	106,74	5,35	107,02	4,92	98,31	5,45	108,99
Média	5,34	106,84	5,33	106,65	4,92	98,31	5,45	108,99
DP	0,71		0,43		0,28		0,56	
CV %	0,66		0,4		0,29		0,52	

Fonte: os autores.

### 3.5 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Os testes de perfis de dissolução, das cápsulas e dos comprimidos (Gráfico 3), realizaram-se conforme os parâmetros definidos na monografia do fármaco para o teste de dissolução de comprimidos, em que foram submetidas 12 unidades de cada produto. Como as cápsulas apresentaram tendência a flutuações, permanecendo na superfície do líquido utilizado como meio, utilizaram-se dispositivos em espiral de material inerte, conforme recomendado pela Farmacopéia Brasileira (1988), os quais possibilitaram a sua permanência no fundo das cubas de dissolução durante todo o tempo do teste de perfil de dissolução. Métodos de dissolução para cápsulas contendo PD não foram encontrados na literatura consultada, porém realizaram-se testes adicionais para avaliar a possível interferência dos invólucros (cápsulas duras de gelatina incolores) nas absorvâncias, por espectrofotometria, nos quais não foram observadas interferências dos invólucros, em 239nm. Os resultados das cápsulas foram comparados estatisticamente por meio dos fatores de diferença  $f_1$  e de semelhança  $f_2$ ; porém para as comparações entre as cápsulas e o comprimido, não foi possível a utilização do mesmo método estatístico, pois os comprimidos liberaram mais de 85% de PD já em 10 minutos, limitando o poder discriminativo do método (MARCOLONGO, 2003; BRASIL, 2004; THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2006). Nesse caso, optou-se pela utilização do cálculo da eficiência de dissolução e posteriormente, os valores foram comparados estatisticamente pelo teste- $t$ .

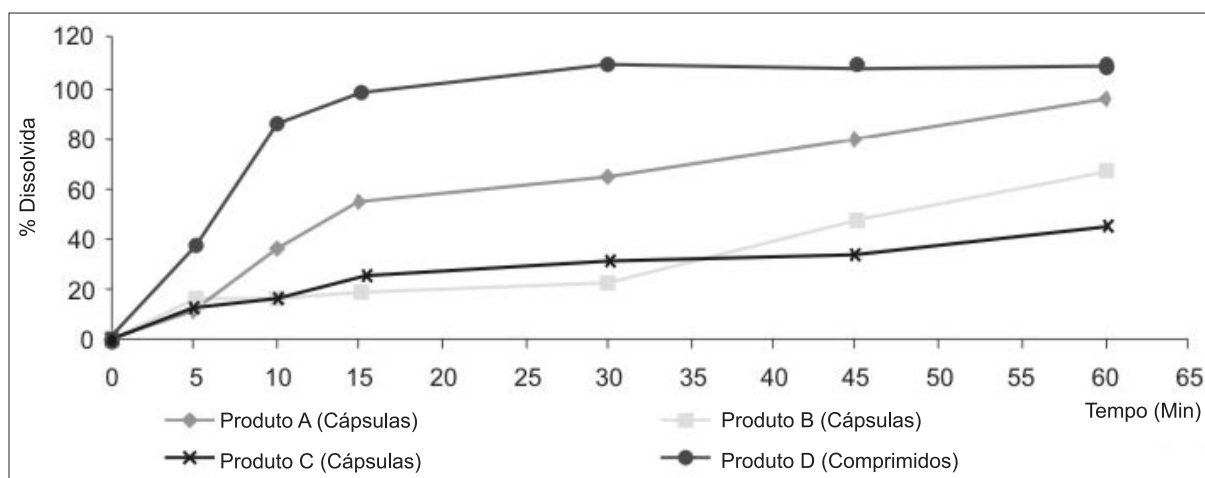


Gráfico 3: Resultados dos testes de perfil de dissolução (n = 12) das amostras (Produtos A, B, C e D)

Fonte: os autores.



Tabela 4: Comparação estatística por meio dos fatores de diferença  $f_1$  e de semelhança  $f_2$ , entre os Produtos A, B e C

Comparativos	Valores de $f_1$	Valores de $f_2$
Produtos A – B	51,13*	36,78
Produtos A – C	43,35*	41,24
Produtos B – C	23,10*	67,01**

Fonte: os autores.

Legenda: \* Diferença significativa para valores fora dos limites entre 0 – 15.

\*\* Semelhança significativa apenas para valores dentro dos limites entre 50 – 100.

Conforme pode ser observado na comparação estatística (Tabela 4) entre as cápsulas, ambas apresentaram diferenças significativas nos perfis de dissolução para os fatores de diferença  $f_1$ . Já para os fatores de semelhança, apenas as formulações B e C apresentaram semelhança significativa. Da mesma forma, diferenças significativas foram também observadas na comparação entre os perfis das cápsulas com o comprimido, pelo teste- $t$  (Tabela 5). Essas diferenças podem estar relacionadas a fatores, como a composição dos excipientes de cada produto, presença de tensoativos, molhantes, solubilizantes, entre outros, uma vez que, apenas a composição dos excipientes dos comprimidos teve-se acesso, pois nas formulações magistrais as informações sobre excipientes não foram divulgadas. Excipientes insolúveis como amido são bastante utilizados nas preparações magistrais de formulações sólidas orais, o que pode apresentar algum tipo de interferência na velocidade de dissolução do princípio ativo, ao passo que a lactose por ser hidrossolúvel, pode facilitar a solubilidade, acelerando a dissolução da PD, como pode ser observado no perfil dos comprimidos (Produto D) genéricos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000; FERREIRA, 2000; MARQUES; BROWN, 2002). Interferência dos invólucros (cápsulas duras de gelatina) foram descartadas pelo fato de terem sido observados tempos semelhantes de desintegração dessas cápsulas, comparados ao tempo de desintegração dos comprimidos (entre 5 e 7 minutos para ambos os produtos). De acordo com as especificações de liberação mínima de 80% de PD em 30 minutos, no teste de dissolução, apenas os comprimidos estariam dentro das especificações, com resultados satisfatórios (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2003).

Tabela 5: Comparação estatística por meio do teste- $t$ , entre as cápsulas manipuladas e o comprimido

Amostras	Referencial	$t$	$P$
Produto A	Produto D	9,33*	0,067**
Produto B	Produto D	5,17*	0,121**
Produto C	Produto D	8,33*	0,076**

Fonte: os autores.

Legenda: \* Diferença significativa para  $t < 12,706$ .

\*\* Diferença significativa para  $P > 0,05$ .

## 4 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nos testes físico-químicos para caracterização da SQR observou-se que esta pode ser utilizada como referência para as análises de controle de qualidade das amostras avaliadas.

De acordo com os parâmetros preconizados para os testes físico-químicos de preparações farmacêuticas contendo 5mg de PD, todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios para os testes peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento, quando aplicável a cada forma farmacêutica em específico.

Apenas as amostras do Produto D (comprimidos genéricos) contendo 5mg de PD apresentaram porcentagem de fármaco dissolvido superior a 80% em 30 minutos, o que demonstra estar dentro das especificações farmacopéicas para o teste de dissolução.

As cápsulas magistrais contendo 5mg de PD apresentaram diferenças significativas para ambos os produtos, em comparação com o comprimido genérico, nos testes de perfil de dissolução. Ambas as amostras foram testadas nas mesmas condições, utilizando-se como meio de dissolução 500ml de água destilada, pás como dispositivos de agitação, dispositivos para impedir a flutuação das cápsulas, velocidade de 50rpm, a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , retirando-se duas alíquotas de 5ml nos intervalos 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos.

### ***Physical chemistry evaluation of magistral capsules containing prednisone in the city of Erechim, RS***

#### *Abstract*

*Currently the manipulation's pharmacy exercises an extreme and important function in relation to the health care. The control of quality test represents worthy information which guarantee that pharmaceuticals formulation have its efficacy proved. The prednisone (PD) is a pro-drug which becomes pharmacologically activated after metabolized inside the organism. It is a steroidal anti-inflammatory, and its action is widely referred due to the inhibition of cyclooxygenase-2. It has been used for pain relief and inflammation combat. Considering solid medications, of oral use, as those which can present the most problems in relation to the bioavailability, therefore become necessary analyze the impact of this factor about the drug dissolution from on the pharmaceuticals form. Tests have been carry out appointed from the drug monograph, and others parameters defined by the America (USP, 29) and Brazilian (IV ed) Pharmacopoeia, to control the prednisone physic-chemical quality. Also the profiles of dissolution of skillful and compressed capsules had been evaluated. According to the results obtained, as the SQR, as the samples, both have fulfilled with the pharmacopoeia specification accomplished in the test of medium weight (<10% e 7.5 %), toughness (>30N), friability (<1.5%), disintegration (<30min) and dosage (90% – 110%). In the comparative analysis between the profiles, both the products in capsules had presented significant differences in relation to the tablet. In the analyzed conditions only the tablets had fulfilled with the specifications for the dissolution test.*

*Keywords: Prednisone. Dissolution profile. Bioavailability.*

#### **REFERÊNCIAS**

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica**: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE n. 901, de 29 de maio de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2 jun. 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE n. 310, de 1 de setembro de 2004. Guia para a realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1 set. 2004.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

FERREIRA, A. de O. **Guia prático da farmácia magistral**. Juiz de Fora: [s.n], 2000. 321 p.

LAAN, R. F. J. M.; JANSEN, T. L. Th. A.; VAN RIEL, P. L. C. M. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. **Reumathology**, v. 38, p. 6-12, 1999.

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**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos**: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. 117 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos)– Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARQUES M. R. C.; BROWN, E. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. **Revista Analítica**, v. 1, p. 48-51, 2002.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v. 1.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M., **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 177.

STORPIRTIS, S. et al. **A Equivalência Farmacêutica no contexto da Intercambialidade entre Medicamentos Genéricos e de Referência**: Bases Técnicas e Científicas. Gerência de Medicamentos Genéricos – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, abr. 2004.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. (USP). 29. ed. Rockville, United States Convention, 2006.

## Agradecimentos

A todos os colaboradores deste trabalho: Prof. Dr. Marcos L. Corazza , Prof. Ms. Elton Franceschi pelo auxílio na análise estatística, à acadêmica Renata Varganeda e à Profa. Msc. Giovana Ceni pelo auxílio nas análises espectrofotométricas, aos funcionários Cassiano Busatta, Tatiana Rampazo, Renata Kiffer pela disponibilidade, à acadêmica Délcia Moschini pelo auxílio na tradução para língua estrangeira, em especial ao professor e orientador Ms. João Ronaldo N. Ferreira pela incansável disposição, interesse e participação em todas as etapas do presente trabalho, aos demais professores, amigas, colegas e aos meus pais Roberto e Nanci Barancelli.

Recebido em 17 de junho de 2008  
Aceito em 15 de agosto de 2008