

Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil

Mahle, F.¹; Goelzer, F.¹; Adriano, J.¹; Felipe, M.¹; Vier, N.¹; Carli, R.B.G.^{1,2}; Rosa, T.¹; Couto, A.G.¹; Lucinda-Silva, R.M.^{1*}

¹Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas, NIQFAR, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI, Itajaí, SC, Brasil

²Curso de Farmácia, União de Ensino do Sudoeste do Paraná, UNISEP, Dois Vizinhos, PR, Brasil

Recebido 12/12/2007 / Aceito 15/04/2008

RESUMO

A comparação do perfil de dissolução *in vitro* entre dois ou mais medicamentos pode ser um indicativo da bioequivalência entre os medicamentos analisados, sem, contudo, garanti-la. Este estudo teve por objetivo avaliar o perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no mercado brasileiro. Foram avaliados quatro medicamentos, referência (R), similar (S) e dois genéricos (G1 e G2). O fármaco foi analisado por espectrofotometria no UV e os dados submetidos a análises por métodos modelos dependentes e independentes. Os resultados mostraram que das três preparações farmacêuticas analisadas (S, G1 e G2) todas apresentaram similaridade com o medicamento referência. Todas as formulações atenderam às especificações da monografia farmacopeica, ou seja, 60% do fármaco foram dissolvidos em menos que 60 minutos de análise. Conclui-se que os medicamentos analisados, segundo os parâmetros da dissolução *in vitro*, são equivalentes farmacêuticos necessitando de ensaios de bioequivalência para comprovar se também são equivalentes terapêuticos e, consequentemente, intercambiáveis.

Palavras-chave: equivalência farmacêutica; hidroclorotiazida; medicamentos genérico, similar e referência.

INTRODUÇÃO

O registro de medicamentos visa assegurar segurança, eficácia e qualidade destes, autorizando a sua comercialização. Nesse âmbito, os medicamentos disponíveis no mercado brasileiro podem ser classificados como inovador, similar ou genérico.

Medicamento inovador é aquele cuja eficácia e segurança foram determinadas por meio de ensaios clínicos durante o desenvolvimento do produto inclusive através de estudos de biodisponibilidade. Após a expiração da patente, o medicamento inovador é também considerado de referência,

para a aprovação do medicamento genérico, que utiliza os dados de segurança e eficácia do produto referência através dos estudos de equivalência (*in vitro*) e bioequivalência (*in vivo*) (Storpiert et al., 2004).

Os medicamentos genéricos foram introduzidos no Brasil a partir da regulamentação da Lei n° 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, e sua normalização técnica responsabilizada à ANVISA (Brasil, 1999).

A política de medicamentos genéricos no Brasil, além da maior racionalidade no uso de medicamentos, também objetivou aumentar o acesso da população a eles, melhorar a qualidade desses produtos e diminuir o custo dos tratamentos médicos, além de estimular a concorrência, o que torna previsível a redução de seus preços, trazendo, desta forma, benefícios a todos os segmentos envolvidos na cadeia de produção, controle, comercialização e, principalmente, consumo (Carvalho et al., 2006).

Entre janeiro e dezembro de 2004, foram comercializados 122,9 milhões de unidades de genéricos no mercado brasileiro, contra 94,8 milhões no mesmo período de 2003 (Pereira et al., 2005). Em dezembro de 2006, os genéricos totalizavam 2.084 medicamentos registrados, divididos em 317 fármacos, 93 classes terapêuticas e 67 laboratórios fabricantes.

Segundo a Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos (2007), em pesquisa divulgada em junho de 2006, os genéricos respondiam por quase 14% das vendas em unidades no mercado contra aproximadamente 11% no mesmo período de 2005, alcançando 11,44% do mercado farmacêutico. Hoje as quatro principais indústrias do setor são de capital nacional, sendo que cerca de 80% das unidades de genéricos comercializadas no Brasil são produzidas no país.

Vieira & Zucchi (2006) realizaram um estudo a partir da relação de medicamentos genéricos publicada pela ANVISA, onde da amostra sistemática de especialidades analisadas, 64% das especialidades farmacêuticas foram classificadas como cardiovasculares, respiratórias, dermatológicas e anti-infecciosas, sendo 29% representadas por aquelas que

*Autor correspondente: Ruth Meri Lucinda-Silva - NIQFAR, Curso de Farmácia - Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI - Rua Uruguai, 458 - Caixa Postal 360 - CEP: 88302-202 - Itajaí - SC, Brasil - Telefone: +55 (47) 3341-7664 - Fax: +55 (47) 3341-7600 - e-mail: rlucinda@univali.br.

intervêm no sistema cardiovascular, entre estas, a hidroclorotiazida.

Além dos medicamentos genéricos e referência, o mercado farmacêutico nacional conta com os similares. Estes últimos pertencem a uma classe de medicamentos com menor custo e disponíveis para cerca de 30 tipos de fármacos disponíveis no mercado, dos quais se destacam diuréticos, antidepressivos, antibióticos, antiinflamatórios e outros (Costa, 2003).

A diferença principal entre o medicamento genérico e o similar é que o similar tem que adotar obrigatoriamente nome comercial ou marca, com exceção dos casos previstos em legislação específica e, não são intercambiáveis por lei. Conforme a RDC nº 17, de 02 de março de 2007 (Brasil, 2007), para registro do medicamento similar é necessária a apresentação dos resultados de estudos de equivalência farmacêutica e testes de biodisponibilidade relativa.

Estudos de equivalência farmacêutica de medicamentos genéricos e similares comercializados no mercado nacional têm demonstrado diferença significativa do perfil de liberação do fármaco das diferentes preparações, mostrando que tais apresentações não são intercambiáveis. Cruz et al. (2005) avaliaram quatro preparações contendo 25 mg de hidroclorotiazida e concluíram que duas não apresentaram similaridade com o medicamento referência. Já Rodrigues et al. (2006) avaliaram três formulações contendo propranolol (um similar e dois genéricos) e observaram que somente um deles era potencialmente intercambiável com o medicamento referência.

A hidroclorotiazida (6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiazina-7-sulfonamida-1,2-dióxido) é muito utilizada como monoterapia ou em combinação com outros fármacos, tais como captopril, losartan e outros (Ferraro et al., 2002).

Todos os tiazídicos são eficazes pela via oral, sendo estes bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Todos são excretados pela urina, principalmente pela secreção tubular. Dentre os fármacos de ação curta, como a hidroclorotiazida, o efeito máximo é observado em cerca de quatro a seis horas com duração de oito a 12 horas (Silva, 2002; Rang et al., 2004).

A hidroclorotiazida é usada sob forma de cloridrato e encontrada no mercado farmacêutico na apresentação de comprimidos de 25 mg e 50 mg. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME de 2007 (Ministério da Saúde, 2007) cita comprimidos de 12,5 e 25 mg, sendo que a dosagem de 12,5 mg até o presente momento é encontrada no mercado farmacêutico somente em associações.

Baseado nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o perfil de dissolução de comprimidos contendo 50 mg de hidroclorotiazida (medicamento referência Clorana[®], medicamento similar e dois medicamentos genéricos), através de métodos estatísticos, métodos modelo dependentes e métodos modelo independentes para avaliar a equivalência farmacêutica destes medicamentos comercializados no Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

A hidroclorotiazida (padrão de referência) foi adquirida da Sigma (São Paulo, Brasil). Os comprimidos de hidroclorotiazida utilizados no estudo foram adquiridos em farmácia comercial na cidade de Itajaí - SC em agosto de 2006 na concentração de 50 mg de fármaco e designados como R (referência - Clorana[®]), S (similar) e G1 e G2 (genérico um e dois, respectivamente). Os demais reagentes foram de grau analítico.

Métodos

Estudo do Perfil de Dissolução

O perfil de liberação das formas farmacêuticas foi determinado através de ensaio de dissolução em estação de dissolução (Nova Ética, mod. 299), usando como meio de liberação 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 N.

As condições experimentais atenderam o preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988) utilizando aparato 1 (cesta), com velocidade de 100 rpm a 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$). O estudo foi realizado com seis unidades de cada formulação, sendo os intervalos de coleta de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 e 45 minutos. O volume de coleta foi de 10 mL, havendo reposição do meio em cada coleta. As amostras foram filtradas e analisadas em espectrofotômetro (Shimadzu, modelo UV-1601), no comprimento de onda de 272 nm, para quantificação do fármaco, através de método analítico, segundo adaptação da metodologia descrita da Farmacopéia Brasileira (1996) e validação prévia (linearidade na faixa de 1 a 50 $\mu\text{g/mL}$; limite de quantificação 1,12 $\mu\text{g/mL}$; precisão intra e interdias com DPR menor do que 0,2%; exatidão de cerca de 102%), empregando-se uma curva de calibração com linearidade no intervalo de 2 - 25 $\mu\text{g/mL}$ ($r^2 = 0,9996$).

Análise comparativa do perfil de dissolução dos comprimidos

Os resultados foram avaliados por métodos modelos dependentes e independentes. Para análise por métodos modelo dependentes, os resultados obtidos no ensaio de dissolução foram aplicados nos diferentes modelos matemáticos para determinação da cinética de dissolução (Tabela 1). A constante de velocidade de dissolução (k), correspondente ao coeficiente angular, a meia vida de dissolução ($t_{50\%}$) e a quantidade de hidroclorotiazida dissolvida após 45 minutos do início do ensaio de dissolução (Q_{45}), foram determinadas matematicamente a partir da equação da reta de regressão que melhor definiu o perfil de dissolução.

Como métodos modelo independentes na avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos, foram calculados os fatores de diferença (f_1) e de similaridade (f_2), equações 1 e 2, respectivamente.

Dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

Tabela 1 - Ordem/modelos de cinética de dissolução usados na avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida.

Ordem/modelo	Equação*
Zero ordem	$Q_t = Q_0 - K_0 t$
Primeira ordem	$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t$
Higuchi	$Q_t = K_H t^{1/2}$
Hixson-Crowell	$Q_t^{1/3} = Q_0^{1/3} - K_c t$

*Qt - quantidade de fármaco liberado no tempo t; Q0 - quantidade inicial de fármaco em solução; K⁰, K¹, K^H, K^C, - constantes de liberação de zero ordem, de primeira ordem, de Higuchi e de Hixson-Crowell, respectivamente; t - tempo.

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| / \sum_{t=1}^n Rt \right\} \times 100 \quad \text{eq. 1}$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100 \quad \text{eq. 2}$$

Onde, Rt - quantidade de fármaco liberado do medicamento referência no tempo t; Tt - quantidade de fármaco liberado do medicamento teste no tempo t, n - número de intervalos de coleta, t - tempo.

A eficiência de dissolução (ED %) foi calculada a partir dos valores obtidos da área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução da hidroclorotiazida, no intervalo de tempo (t), através do método de trapézóides (Khan & Rhodes, 1975). A ED % foi determinada através da razão entre a ASC de 0 a 30 minutos (ASC_{0-30 minutos}) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pelo máximo da quantidade (%) dissolvida na ordenada e pela abcissa (t = 30 minutos). A ED foi expressa em porcentagem da área do retângulo que descreve 100% de dissolução, usando a equação 3.

$$ED = \frac{ASC_{(0-30)}}{ASC_{TR}} \times 100\% \quad \text{eq. 3}$$

Os resultados referentes a t_{50%}, Q₄₅ e k, foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey, para determinar as diferenças entre as médias obtidas para cada medicamento (G1, G2, S e R). Valores de p < 0,05 foram considerados estatisticamente significativos (Montgomery, 1991).

RESULTADOS

Os quatro medicamentos analisados apresentaram perfil de dissolução semelhante (Figura 1). Analisando a Figura 1 pode-se observar que embora a proporção de fármaco liberado após 25 minutos seja semelhante para as diferentes amostras (61,9 a 65,9%), o início da liberação foi diferente. O medicamento similar liberou aproximadamente 64% mais fármaco do que o medicamento referência, enquanto os medicamentos genéricos G1 e G2 liberaram apenas 59 e 42% em relação ao referência, respectivamente.

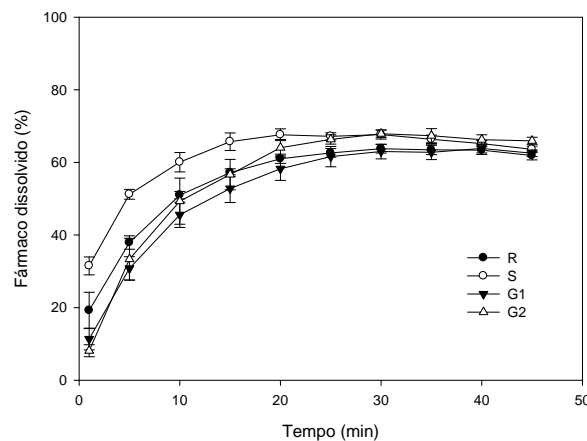


Figura 1. Perfil de dissolução das formulações contendo hidroclorotiazida. R (referência); S (similar); genéricos (G1 e G2).

Tabela 2 - Coeficiente de correlação linear (r) obtido através de linearização do perfil de dissolução dos comprimidos contendo hidroclorotiazida.

Amostras	Ordem/modelo			
	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi	Hixson-Crowell
R	0,8803	0,9347	0,9581	0,9186
S	0,8971	0,9229	0,9542	0,9157
G1	0,8876	0,9249	0,9564	0,9149
G2	0,8664	0,9137	0,9429	0,9011

A fim de verificar a similaridade entre os medicamentos analisados (S, G1 e G2) comparados ao medicamento referência (R), os dados obtidos no estudo de dissolução foram aplicados em diferentes métodos para avaliar e comparar o perfil de dissolução dos comprimidos.

Através da linearização do perfil de dissolução dos medicamentos analisados obteve-se o coeficiente de correlação, r , de cada amostra nos diferentes modelos (ordem zero,

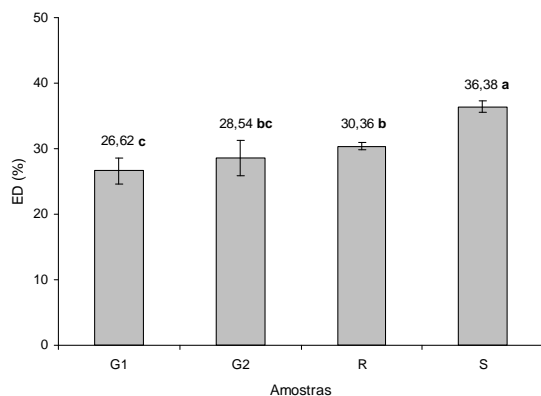


Figura 2. Eficiência de dissolução (ED) dos comprimidos de hidroclorotiazida genéricos (G1 e G2), referência (R) e similar (S). Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente ($p < 0,05$), de acordo com o teste de Tukey.

primeira ordem, Higuchi e Hixson-Crowell). Conforme resultados mostrados na Tabela 2, todos os medicamentos apresentaram uma cinética de liberação que se aproximou mais dos modelos Higuchi e primeira ordem, sendo que a preparação que mais se afastou deste modelo foi a G2.

Na Tabela 3 estão descritos os valores dos fatores $f1$ e $f2$ dos medicamentos S, G1 e G2 quando comparados com R. De acordo com os resultados, as amostras são semelhantes ao medicamento referência, sendo que o medicamento S é o que mais se afasta do medicamento referência embora ainda esteja dentro dos limites de similaridade. Na Figura 2 estão representados os dados de ED dos medicamentos analisados. Em concordância com as análises de similaridade, o S é o que mais difere do R também quanto à ED, 36,38% contra 30,36% do R, enquanto os genéricos G1 e G2 apresentam valores mais próximos (26,62 e 28,54%, respectivamente) do R.

A partir do modelo cinético do qual o mecanismo de liberação do fármaco dos medicamentos mais se aproxima, calculou-se a constante de liberação (k) e o tempo de meia-vida. De acordo com os dados apresentados na Tabela 4, os genéricos diferiram estatisticamente entre si quanto ao valor de k , sendo que apenas G1 e S foram semelhantes a R. Porém, observou-se maior amplitude entre os valores das médias de $t_{50\%}$, sendo que todos diferiram estatisticamente entre si ($S < R < G2 < G1$). O fato de S ter apresentado o menor tempo de meia vida, pode ser entendido pela liberação de 30% já no primeiro minu-

Tabela 3 - Fatores de diferença ($f1$) e de similaridade ($f2$) dos comprimidos de hidroclorotiazida similar (S) e genéricos (G1 e G2), em relação ao referência (R).

Grupos	$f1$	$f2$
R x S	11,94	55,79
R x G1	5,75	68,52
R x G2	0,70	65,62

Tabela 4 - Constante de liberação (k), tempo de meia-vida ($t_{50\%}$) e quantidade liberada em 45 minutos (Q_{45}), segundo a equação da reta ajustada pelo modelo de Higuchi, dos comprimidos de hidroclorotiazida similar (S), genéricos (G1 e G2) e referência (R).

Amostras	k (% $\text{min}^{-0,5}$)	$t_{50\%}$ (min)	Q_{45} (%)
R	12,15 b \pm 1,40	6,68 c \pm 0,20	90,87 bc \pm 4,36
S	13,36 ab \pm 2,34	4,64 d \pm 0,17	108,72 a \pm 11,14
G1	12,73 b \pm 0,94	7,63 a \pm 0,49 \pm	86,90 c \pm 4,91
G2	14,68 a \pm 0,20	7,08 b \pm 0,42	96,48 b \pm 2,89

^{a,b,c,d} Médias seguidas da mesma letra, na coluna, não diferem estatisticamente ($p < 0,05$), pelo teste de Tukey.

to de análise (Figura 1), contra 7% dos demais lotes. Portanto, o medicamento S apresentou uma liberação, relativamente alta e rápida, considerando a quantidade liberada em 1 minuto, reduzindo o poder de discriminação do modelo matemático dependente utilizado para estimar o valor de k .

DISCUSSÃO

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se essencial avaliar o impacto destes fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando teste *in vitro* que permita visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo.

Esse teste, conhecido como perfil de dissolução, derivou-se do teste de dissolução de um único ponto incluído na maioria das farmacopéias, e é utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada.

Para obter o perfil de dissolução devem-se realizar várias coletas do meio de dissolução, em tempos adequados, determinando-se a porcentagem de fármaco dissolvido a cada tempo. É importante que o método empregado para quantificação do fármaco seja previamente desenvolvido e validado. A partir do perfil de dissolução resultante, pode-se determinar a cinética do processo de dissolução, bem como calcular diversos parâmetros, tais como o tempo de latência da forma farmacêutica (tempo para o início do processo de desagregação) e a eficiência de dissolução (Porta et al., 2002).

Para avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida inicialmente aplicaram-se métodos modelo dependentes a fim de verificar a semelhança do comportamento de dissolução dos diferentes comprimidos analisados. Esses modelos permitem melhor conhecer o processo de dissolução através de parâmetros como velocidade do processo de dissolução, quantidade máxima dissolvida e pontos onde podem ocorrer alterações significativas da dissolução. O perfil de dissolução dos comprimidos analisados apresentou coeficiente de correlação maior quando aplicado no modelo matemático de Higuchi. Embora alguns autores tenham utilizado o modelo de primeira ordem ao descrever e comparar os perfis de dissolução de comprimidos de liberação imediata (Dokoumetzids et al., 2006), no presente trabalho, ainda que o mesmo tenha sido superior ao coeficiente de correlação para o modelo de ordem zero, ainda se mostrou inferior ao coeficiente resultante da aplicação do modelo matemático de Higuchi.

Para complementar o estudo comparativo dos perfis de dissolução dos medicamentos contendo hidroclorotiazida, aplicou-se os dados nos métodos modelo independente: fatores de diferença ($f1$) e de simi-

laridade ($f2$). Os perfis são considerados diferentes quando o fator $f1$ se apresenta superior a 15 e semelhantes quando o fator $f2$ estiver entre 50 e 100. A análise através deste método demonstrou que todos os comprimidos (S, G1 e G2) são semelhantes ao medicamento referência, uma vez que o fator de similaridade foi maior do que 50, e o fator de diferença foi menor do que 15.

Outro parâmetro de confiança para avaliação da equivalência farmacêutica é a eficiência de dissolução (ED) (Cruz et al., 2005). Este termo foi primeiramente empregado por Khan & Rhodes em 1975 e pode apresentar uma gama de valores dependendo dos intervalos de tempo escolhidos. É necessário garantir que todo o conteúdo do fármaco da formulação esteja disponível para dissolução e que não haja qualquer tipo de interação ou absorção do fármaco por excipientes. A ED consiste na avaliação integral comparativa da área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução em relação à área representada pelo tempo total do ensaio. O uso da eficiência de dissolução para comparação entre as formulações tem sido defendida por alguns autores, uma vez que a biodisponibilidade é também determinada pelo cálculo da ASC. Além disso, embora $f1$ e $f2$ sejam aceitos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como critérios de aceitação (Brasil, 2004), a eficiência de dissolução é capaz de representar diferenças entre formulações que não são detectadas somente por esses fatores (Serra & Storpirtis, 2007). O presente estudo confirmou estas premissas, uma vez que os valores de ED obtidos variaram de 26,62 a 36,38 para os medicamentos analisados apresentando DPR de 13,85% entre as diferentes amostras, sendo que o medicamento que mais diferiu do referência e dos genéricos foi o similar (Figura 2). Já os fatores $f1$ e $f2$ não foram suficientemente discriminativos para rejeitar a hipótese da similitude (Tabela 3).

Segundo a Farmacopéia Americana (*The United States Pharmacopeia*, 2006), no ensaio de dissolução de preparações contendo hidroclorotiazida não menos do que 60% da quantidade rotulada do fármaco deve dissolver em 60 minutos. Os medicamentos analisados estavam em conformidade com esta especificação da farmacopéia, já que todos liberaram mais que 60% após 45 minutos de análise, tanto pela observação direta dos valores obtidos experimentalmente (Figura 1), como pelos valores estimados pelo modelo matemático (Tabela 4).

Dentre os medicamentos analisados todos apresentaram perfis de dissolução qualitativamente semelhantes, já que o modelo matemático de melhor ajuste dos dados foi o mesmo para todos. Porém, a aplicação deste modelo identificou diferenças significativas quanto às velocidades de dissolução, tempos de meia vida e quantidade dissolvida em 45 minutos. A cinética e a eficiência de dissolução mostraram-se como parâmetros mais sensíveis para a diferenciação entre as preparações farmacêuticas analisadas, sendo a eficiência de dissolução um parâmetro mais discriminatório. No presente estudo foi observado que dos medicamentos ana-

lisados (genéricos e similar), o medicamento similar apresentou maior diferença quantitativa em relação ao referência.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas/UNIVALI e a Pró-reitoria Pesquisa, Pós-graduação, Extensão e Cultura (Proppec) da UNIVALI pelo apoio recebido.

ABSTRACT

Dissolution profile evaluation of hydrochlorothiazide tablets marketed in Brazil

A dissolution profile comparison of two or more medicinal forms could be an indicative of their bioequivalence, while not, however, guaranteeing it. The objective of this study was to evaluate the dissolution profile of the drug hydrochlorothiazide from tablets marketed in Brazil. Four medicines based on this drug were analyzed, including the market reference (R), another nominally similar brand (S) and two generic forms (G1 and G2). The tablets were subjected to the dissolution assay *in vitro*. The drug was analysed by UV spectrophotometry and the data subjected to statistical analysis, employing dependent and independent models. The results showed all of the analyzed forms (S, G1 and G2) to be similar to the reference (R). All the formulations fulfilled the specifications laid down in the pharmacopeial monograph, that 60 % of the drug should be released within 60 minutes of analysis. According to the parameters calculated from the *in vitro* dissolution, the analyzed medicines are pharmaceutically equivalent, but require further bioequivalence tests to prove they are also therapeutically equivalent and, consequently, interchangeable.

Keywords: pharmaceutical equivalence; hydrochlorothiazide; reference, similar and generic dosage forms.

REFERÊNCIAS

Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos. Mercado brasileiro de genéricos. 2007. Disponível em URL: <http://www.progenericos.org.br>. [29 nov 2007].

Brasil. Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece as bases legais sobre a instituição de medicamentos genéricos no País, sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 10 fev. 1999. Seção 1.

Brasil. Resolução RDC nº 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 05 de mar. de 2007.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. *Diário oficial da União*, 03 set 2004.

Carvalho MCRD, Accioly Jr. H, Raffin FN. Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(3):653-61.

Costa T. Receita de Sucesso: Balanço de três anos mostra que genéricos vieram para ficar, mas é preciso consolidar conquistas. *Nexo-Revista da Faperj* 2003; 3:15-9.

Cruz AP, Foppa T, Rodrigues PO, Cardoso TM, Stulzer HK, Silva MAS. Estudo comparativo dos perfis de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida (HCTZ) comercializados no Brasil. *Rev Ciênc Saúde* 2005 24(1-2):19-27.

Dokoumetzidis A, Papadopoulou V, Macheras P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function. *Pharm Res* 2006; 23(2):256-61.

Farmacopéia brasileira. 4.ed. São Paulo: Ateneu, 1988.

Ferraro MCF, Castellano PM, Kaufman TS. Simultaneous determination of amiloride hydrochloride and hydrochlorothiazide in synthetic samples and pharmaceutical formulations by multivariate analysis of spectrophotometric data. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 30:1121-31.

Khan, KA, Rhodes, CT. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol* 1975; 27: 48-9.

Montgomey, DC. *Diseño y análisis de experimentos*. México: Iberoamérica, 1991.

Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília, 2007. Disponível em URL: http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/07_0516_M.pdf. [17 out 2007].

Pereira AS, Bicalho B, Lilla S, De Nucci G. Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica. *Quím Nova* 2005; 28:S107-S11.

Porta V, Yamamichi E, Storpirtis S. Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol. *Rev Bras Ciênc Farm* 2002; 38(3):333-43.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, 414p.

Rodrigues PO, Stulzer HK, Cruz AP, Foppa T, Cardoso TM, Silva MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma* 2006; 18(3/4):16-21.

Dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida

Serra CHR, Storpitis, S. Comparação de perfis de dissolução de cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). *Rev Bras Cienc Farm* 2007; 43(1):79-88.

Silva P. *Farmacologia*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.701-3.

Storpitis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vila-Nova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. 2004. Disponível em URL: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/index.htm>. [06 mar 2007].

The United States Pharmacopeia. 29th.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2006.

Vieira FS, Zucchi P. Diferenças de preços entre medicamentos genéricos e de referência no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(3):444-9.