

Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida

Quality evaluation of four pharmaceuticals prepared with hydrochlorothiazide

Cristiane Schmalz Bueno^I
Débora Weber^I
Angélica Cristiane Moreira^{II}

^I Acadêmicas do Curso de Graduação em Farmácia. Departamento de Ciências da Saúde - DCSa, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ, CEP 98700-000, Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil

^{II} Mestre em Controle de Qualidade. Docente do Departamento de Ciências da Saúde - DCSa da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ, CEP 98700-000, Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO - A hidroclorotiazida é um fármaco diurético muito utilizado, especialmente para hipertensão arterial sistêmica. O presente estudo objetivou verificar o atendimento as especificações de qualidade em comprimidos contendo hidroclorotiazida 25 mg, conforme a monografia do medicamento. As amostras foram identificadas como referência (MedR), genérico (MedG), similar 1 (MedS1) e similar 2 (MedS2), este último dispensado pela Secretaria Municipal de Saúde do município de Ijuí, RS e os demais adquiridos em farmácia comercial. A qualidade dos comprimidos foi verificada através de testes inscritos na Farmacopéia Brasileira, sendo estes a determinação do peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e teste de dissolução. Todas as amostras foram aprovadas nos testes de peso médio, friabilidade, desintegração e dissolução. Entretanto, no teste de dureza, as amostras MedR e MedS1 foram reprovadas. A reduzida dureza pode comprometer a eficácia no tratamento, pois a perda de princípio ativo provocada pela ruptura do comprimido acarretará em dosagem inadequada. Assim, a investigação científica realizada por pesquisadores através de estudos de controle de qualidade é necessária para reavaliar os testes realizados pela indústria farmacêutica e verificar se os mesmos atendem aos requisitos farmacopeicos.

Palavras-chave: Controle de qualidade. Comprimidos. Tiazidas.

ABSTRACT - Hydrochlorothiazide is a diuretic drug commonly used for the treatment of hypertension. The objective of this study is to verify whether 25-mg hydrochlorothiazide tablets meet drug monograph quality specifications. The drugs were identified with following sample names: reference (DrugR), generic (DrugG), similar 1 (DrugS1) and similar 2 (DrugS2). DrugS2 was distributed by the Municipal Public Health of Ijuí, RS, and the other samples were purchased from commercial pharmacies. The quality of the tablets was verified by the following tests that are listed in the Brazilian Pharmacopoeia: mean weight, hardness, friability, disintegration time and dissolution. All of the drug samples met the quality specifications listed for the mean weight, friability, disintegration and dissolution tests. However, the DrugR and DrugS1 samples failed the hardness test. The hardness of these samples was low, which can compromise treatment efficacy due to tablet rupture and loss of the active ingredient resulting in an inadequate dosage. Thus, quality control studies are necessary to reevaluate clinical trials conducted by the pharmaceutical industry and verify that they meet pharmacopoeial requirements.

Keywords: Quality control. Tablets. Thiazides.

INTRODUÇÃO

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) constitui-se no documento oficial de referência nacional para o processo de seleção de medicamentos nos municípios, de acordo com as necessidades e prioridades locais (BRASIL, 2001), assim como também é um instrumento que deve ser guia para ações de planejamento e de organização da assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre os fármacos constantes na RENAME está a hidroclorotiazida na dose de 25 mg (BRASIL, 2009). Além disso, a hidroclorotiazida na dosagem de 25 mg faz parte dos medicamentos que devem ser ofertados de maneira contínua para a rede básica de saúde, a fim de auxiliar no tratamento à hipertensão arterial (BRASIL, 2002).

Neste contexto, laboratórios de produção de medicamentos a nível nacional dão suporte a Política Nacional de Medicamentos em favor do SUS, atendem a programas do Ministério da Saúde, estados e municípios (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2005), assim representando uma alternativa para a aquisição dos medicamentos no âmbito da saúde pública, fomentando ainda a produção brasileira.

A hidroclorotiazida, denominada quimicamente 6-Cloro-3,4-di-hidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido, é um pó cristalino branco ou quase branco, muito pouco solúvel na água (FARMACOPÉIA PORTUGUESA VIII, 2005). Trata-se de um fármaco derivado sulfonamídico do grupo dos tiazídicos, com ação diurética moderada. Atua primariamente no aumento da diurese ao bloquear a reabsorção de sódio e cloro no túbulo distal impedindo, conseqüentemente, a reabsorção de água, havendo assim aumento na excreção urinária de água, sódio, potássio e íons hidrogênio (ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA, 2002). As principais indicações terapêuticas desse fármaco são hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e edema de diferentes causas, sendo que os comprimidos de

hidroclorotiazida apresentam início de efeito entre 1 e 2 horas, com duração de 12 a 24 horas (BRASIL, 2008).

Com relação a qualidade dos medicamentos produzidos, segundo Brasil (2003), o fabricante é responsável pela mesma, devendo assegurar que esses produtos são adequados para os fins aos quais se destinam, cumprem com requisitos estabelecidos em seu registro e não colocam os pacientes em risco por apresentar segurança, qualidade ou eficácia inadequada. Assim, deve garantir a qualidade por meio de todas as providências adotadas, afim de que os medicamentos estejam dentro dos padrões exigidos e deve incorporar as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Por sua vez, o controle de qualidade faz parte das BPF e está relacionado, dentre outros, à garantia de que ensaios necessários e relevantes sejam executados e que não haja liberação de materiais para uso, nem de produtos para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja considerada satisfatória (BRASIL, 2003).

Ao avaliar o perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida referência, similar e duas distintas especialidades farmacêuticas de genéricos na concentração de 50 mg, conforme método de dissolução descrito na Farmacopéia Brasileira, Mahle *et al.* (2007) verificaram similaridade no perfil estudado, sendo o medicamento similar aquele que mais se afastou do medicamento de referência, mas se enquadrando dentro do limite. Os autores também verificaram que o medicamento similar apresentou liberação de 30% do princípio ativo no primeiro minuto, o que acarretou em menor tempo de meia-vida (calculado a partir de um modelo cinético). Quanto à porcentagem de princípio ativo dissolvido dentro do tempo especificado pela Farmacopéia Americana, os autores citados verificaram que todos os medicamentos liberaram quantidade adequada. O perfil de dissolução revela a qualidade dos medicamentos em um sentido mais amplo, dando indícios da biodisponibilidade

destes, entretanto, testes básicos podem ser realizadas no sentido de verificar adequações menos complexas, mas que devem ser cumpridas primariamente para que os medicamentos estejam disponíveis no mercado.

Wollinger *et al.* (2007) destacaram que problemas tecnológicos ou relacionados à formulação podem comprometer a biodisponibilidade de medicamentos contendo hidroclorotiazida, devido a esta substância ser muito pouco solúvel na água, sendo fundamental o estudo de dissolução.

Nesse sentido, faz-se importante a análise constante dos produtos distribuídos à população, tanto a nível gratuito, através do SUS, como privado, visando verificar se os mesmos atendem aos requisitos determinados na monografia do medicamento.

A hipertensão arterial sistêmica apresenta prevalência na população urbana adulta brasileira variando entre 22,3% a 43,9% (BRASIL, 2006) e a hidroclorotiazida encontra-se no grupo de medicamentos diuréticos de escolha para o tratamento, estando também entre os preferidos de diversos grupos para o controle inicial em monoterapia (SBC; SBH; SBN, 2006). Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi verificar se as amostras das especialidades farmacêuticas de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg atenderam as especificações estabelecidas na monografia do medicamento quanto ao peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e teste de dissolução.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

A hidroclorotiazida (Deg, lote 061106#2) e os medicamentos na forma farmacêutica de comprimidos contendo hidroclorotiazida 25 mg referência (MedR), similar 1 (MedS1) e genérico (MedG) foram adquiridos em farmácia do município de Ijuí, RS. A amostra do medicamento similar 2 (MedS2) foi fornecida pela Secretaria Municipal de Saúde do referido município. Os testes de controle de qualidade foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) e os materiais e reagentes fornecidos pelo laboratório supracitado.

Métodos

Para os testes de peso médio, dureza, friabilidade e tempo de desintegração obedeceram-se as metodologias apresentadas na Farmacopéia Brasileira (1988), sendo utilizados os seguintes equipamentos: balança analítica OHAUS Analytical Standard, durômetro Nova Ética, friabilômetro Nova Ética NT 240 e desintegrador Nova Ética N 480. O teste de dissolução foi realizado de acordo com a monografia do

medicamento (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1996) em dissolutor Nova Ética MOD 299/6, sendo a leitura realizada em espectrofotômetro UV/VIS Fento 700 Plus.

Os testes que determinam a resistência dos comprimidos, dureza e friabilidade, foram realizados utilizando-se 10 e 20 comprimidos de cada amostra, respectivamente. A força necessária para romper o comprimido foi dada em Kgf. Para verificar a friabilidade, 20 comprimidos de cada amostra foram submetidos a 100 rotações e, após, a perda foi transformada em porcentagem de pó perdido.

Para o teste de peso médio, 20 comprimidos de cada amostra foram pesados em balança analítica, calculando-se os limites de variação e os desvios.

O teste de desintegração foi realizado em recipientes contendo água deionizada (900 mL) a 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$), utilizando-se seis comprimidos de cada amostra, cronometrando-se o tempo necessário para ocorrer a fragmentação dos mesmos, até inexistência de resíduo sobre a tela metálica que compõe o aparelho.

No teste de dissolução utilizou-se como meio líquido 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M, haste agitadora com extremidade em cesto, velocidade de 150 RPM, temperatura do meio de 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) e tempo de coleta de 30 minutos. Foram testados três comprimidos de cada amostra. Após decorrido o tempo especificado coletou-se 10 mL que foram filtrados previamente à análise em espectrofotômetro no comprimento de onda de 272 nm. As leituras das amostras foram comparadas com solução padrão 0,1 mg/mL, preparada em ácido clorídrico 0,1 M. Posteriormente calculou-se a concentração de fármaco presente em cada amostra, aplicando-se a equação de Lambert-Beer.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a preparação de um determinado lote de comprimidos é necessário que o mesmo seja submetido a alguns ensaios para verificar se este se encontra em conformidade com especificações estabelecidas (PRISTA *et al.*, 1995). Assim, o controle de qualidade é de grande importância e pode determinar a liberação do lote para comercialização, sendo que, de acordo com Lachman *et al.* (2001), a determinação de características físicas dos comprimidos (peso médio, friabilidade, dureza, desintegração e dissolução) é uma importante etapa desse controle.

Dentre as determinações físicas realizadas nas especialidades farmacêuticas analisadas, a de peso médio (Tabela 1) demonstrou que todas as amostras estavam em conformidade com especificação preconizada na Farmacopéia Brasileira (1988). Pode-se verificar também que houve uma boa uniformidade de massa nos comprimidos, pois o desvio

Tabela 1. Determinação de peso médio, desvio padrão, desvio padrão relativo (DPR) e limites de variação (limite inferior – LI e limite superior - LS).

| Especialidade Farmacêutica | Peso Médio (g) | Desvio Padrão | DPR (%) | LI (g) | LS (g) |
|----------------------------|----------------|---------------|---------|--------|--------|
| MedR | 0,1115 | 0,0017 | 1,5700 | 0,1031 | 0,1199 |
| MedS1 | 0,1228 | 0,0014 | 1,1800 | 0,1136 | 0,1320 |
| MedS2 | 0,1510 | 0,0015 | 0,9700 | 0,1397 | 0,1623 |
| MedG | 0,1239 | 0,0009 | 0,7400 | 0,1146 | 0,1332 |

padrão relativo (DPR) em relação ao peso médio foi baixo (inferior a 1,6%) para todas as amostras.

Quanto à resistência de comprimidos, as duas formas principais de avaliá-la são através da análise da friabilidade e da dureza, posto que os mesmos devam apresentar certa resistência para não se quebrarem durante as operações ou a armazenagem (PRISTA *et al.*, 1995). Os resultados destas determinações encontram-se na Tabela 2.

Em relação à friabilidade, observa-se que a perda de pó não se apresentou significativa nas amostras testadas, encontrando-se abaixo do limite máximo estabelecido na Farmacopéia Brasileira (1988), que é de 1,5%. Jato (2001) menciona que a friabilidade representa o desgaste da superfície ao eliminar partículas pequenas, podendo-se dizer que as amostras do estudo apresentaram pouco desgaste, estando adequadas quanto a este parâmetro, para utilização.

No teste de dureza, considerando a média dos resultados obtidos, as amostras MedR e MedS1 foram reprovadas, pois de acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988) a dureza mínima aceitável é de 30 N, o que corresponde a aproximadamente 3 Kgf. Cabe ressaltar que vários comprimidos da amostra MedR partiram-se no momento da retirada do blister, caso semelhante também ocorreu com alguns comprimidos da amostra MedS1, porém em um número menor de unidades. Tal fato é preocupante, uma vez que o consumidor, ao retirar o medicamento da embalagem para uso, deparar-se-ia com uma forma farmacêutica frágil e, conseqüentemente, estaria administrando uma dose inferior aquela declarada no rótulo devido a perdas ocorridas antes da administração.

Fensterseifer (2005), em estudo para avaliar a qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg dispensados pelas Secretarias Municipais de Saúde de três municípios do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, em comparação ao medicamento de referência, encontrou resultado semelhante, com valores superiores aos verificados nesse estudo (2,57 Kgf para o medicamento referência e 2,33 Kgf para o similar), entretanto abaixo do especificado oficialmente, tendo reprovado as amostras referência e similar quanto a dureza. Fensterseifer (2005), em seu trabalho, também verificou rachaduras e quebras no ato da retirada dos comprimidos de referência do blister.

Tabela 2. Determinação de friabilidade e dureza nas amostras.

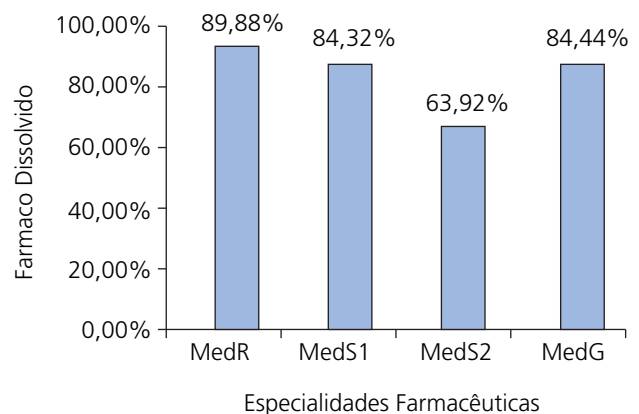
| Especialidade Farmacêutica | Friabilidade | Dureza (Kgf) - média |
|----------------------------|--------------|----------------------|
| MedR | 0,18% | 1,0 |
| MedS1 | 0,48% | 0,5 |
| MedS2 | 0,05% | 5,8 |
| MedG | 0,08% | 3,3 |

Tabela 3. Tempo de desintegração nas amostras.

| Especialidade Farmacêutica | Tempo de desintegração (segundos) |
|----------------------------|-----------------------------------|
| MedR | 36 |
| MedS1 | 12 |
| MedS2 | 11 |
| MedG | 192 |

Ressalta-se, dessa forma, que o medicamento tido como referência, mesmo após decorrido alguns anos, segue em desconformidade com o mínimo necessário de dureza, apresentando-se inadequado ao uso.

Salienta-se a importância de adequada dureza, descrita por Moisés (2006), visto que, segundo esse autor, a mesma garante a integridade física do comprimido, permitindo que

**Gráfico 1.** Porcentagem de fármaco dissolvido nas amostras em 30 minutos.

ele suporte os choques mecânicos inerentes aos processos de produção, emblistagem, embalagem e transporte, sem deixar de lembrar que os limites de dureza se referem à resistência mínima para que o comprimido seja retirado da embalagem (strip ou blister) sem se quebrar, o que garante o seu aspecto e dosagem. Nesse contexto, os fabricantes dos medicamentos referência e similar 1 não estão cumprindo com as BPF, visto que os lotes das amostras analisadas se encontram no mercado de forma inadequada.

Correlacionando os resultados de friabilidade e dureza nota-se que as amostras MedR e MedS1 apresentaram menor resistência, pois foram as que apresentaram maior friabilidade e menor dureza.

Ao administrar um fármaco na forma farmacêutica de comprimido, Tozer (2009) lembra que alguns processos precisam ocorrer antes que o fármaco fique disponível sistemicamente. Assim, segundo o mesmo autor, o comprimido deve se desintegrar e o fármaco se dissolver. Após a dissolução ainda tem de ser considerada a entrada sistêmica do fármaco, a qual pode ser limitada pela velocidade de absorção do mesmo ou pela velocidade de dissolução, sendo que nesse último caso, alterações na dissolução podem afetar a velocidade e a extensão da absorção (TOZER, 2009). Por conseguinte, tais alterações podem afetar a terapêutica, sendo necessária a obtenção de adequada dissolução.

Primeiramente, para que haja efetiva liberação do princípio ativo se faz necessária a fácil desagregação do comprimido no trato gastrointestinal, pois, caso esta seja inadequada, acaba por limitar a dissolução e absorção do fármaco, consequentemente alterando a resposta terapêutica esperada (JATO, 2001). Nesse sentido, desagregação não implica em dissolução, mas esta última é necessária para que haja absorção gastrointestinal (LE HIR, 1997). No teste realizado, a desintegração ocorreu em tempo inferior a 30 minutos para todas as amostras (Tabela 3), sendo estas aprovadas, conforme especificação da Farmacopéia Brasileira (1988), que estabelece um máximo de 30 minutos para que esse processo ocorra em comprimidos sem revestimento.

Os valores obtidos demonstram haver desintegração relativamente rápida da forma farmacêutica avaliada.

A desintegração não possibilita a avaliação da liberação do fármaco pelas partículas desintegradas, o que é possível através do ensaio de dissolução (LACHMAN *et al.*, 2001). Dessa forma, a velocidade de dissolução, segundo Prista *et al.* (1995), é uma das provas mais importantes para verificar a qualidade de uma preparação sólida, sendo que, conforme Lachman *et al.* (2001), este teste está relacionado com a biodisponibilidade do fármaco no organismo.

No ensaio de dissolução, a porcentagem de fármaco dissolvido após decorridos 30 minutos foi superior a 60 para as

quatro especialidades farmacêuticas analisadas e pode ser visualizada no Gráfico 1. Dessa maneira, todas as amostras foram aprovadas no teste, estando de acordo com a monografia do medicamento (FAMACOPÉIA BRASILEIRA, 1996), com quantidade adequada de princípio ativo dissolvido no meio de dissolução no tempo especificado.

Percebe-se que o MedR foi aquele que apresentou maior porcentagem de princípio ativo dissolvido e o MedS2 apresentou menor. Talvez esse resultado possa estar relacionado à dureza dos comprimidos, pois Lachman *et al.* (2001) descrevem que há uma relação entre a resistência ao esmagamento do comprimido (dureza) e a desintegração ou a velocidade de dissolução do fármaco. Dessa forma, a dureza pode exercer influência no tempo de desintegração e de dissolução, sendo que uma maior dureza pode implicar em maior tempo para dissolução. Entretanto, outras variáveis condicionam esse processo, como por exemplo, os adjuvantes utilizados na formulação (TOZER, 2009), não sendo necessariamente atribuído à resistência ao esmagamento.

Lee *et al.* (2002) estudaram, entre outros, o perfil de dissolução de 16 amostras de comprimidos de hidroclorotiazida em diferentes meios (água, HCl 0,1 N e pH 7,4), e sugeriram que as diferenças encontradas entre as amostras nos perfis de dissolução poderiam ter ocorrido por propriedades do fármaco, tamanho de grânulos, formas cristalinas, formulações e técnicas industriais. Pode-se atribuir estes fatores também ao resultado obtido na amostra MedS2.

Dessa forma, torna-se importante que resultados de testes físicos sejam semelhantes entre os medicamentos para que os princípios ativos promovam ação terapêutica e apresentem biodisponibilidades equiparáveis.

CONCLUSÕES

A aprovação em todos os testes foi observada somente nas amostras MedS2 e MedG, pois no teste de dureza as amostras MedR e MedS1 não atingiram o valor mínimo preconizado. Dessa forma, a importância de adequar a dureza nos comprimidos reside principalmente no fato de que, com os valores encontrados, a perda de princípio ativo ao romper a barreira que separa o comprimido do usuário é inevitável e provavelmente acarreta em diminuição da dose administrada, interferindo na farmacoterapia. Os lotes do MedR e MedS1 não apresentaram-se adequados para uso, não devendo ser comercializados, sendo necessário o mínimo de dureza para garantir a dose terapêutica e bom aspecto.

Considera-se que o medicamento dispensado pelo SUS e o medicamento genérico apresentam qualidade adequada e podem garantir o tratamento aos seus usuários, desde que esses cumpram sua farmacoterapia conforme indicação do prescritor.

Ressalta-se a importância de mais estudos no que tange ao controle de qualidade de comprimidos contendo o fármaco analisado, para que assim haja uma reavaliação dos testes que teoricamente são realizados pelas indústrias

farmacêuticas previamente a colocação de seus produtos a disposição no mercado, verificando se os mesmos atendem aos requisitos farmacopeicos.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde/Departamento de Atenção Básica. **Assistência Farmacêutica: instruções técnicas para a sua organização**. Brasília, DF, 2001. 114 p. il.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 371, de 04 de março de 2002. Institui o Programa Nacional de Assistência Farmacêutica para Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 06 mar. 2002. Disponível em: <w3.datasus.gov.br/hiperdia/manuais/portariaministerial371.doc>. Acesso em: 29 out. 2009.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Ementa não oficial: determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, conforme ao Anexo I da presente Resolução. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 14 ago. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22321&word=>>>. Acesso em: 30 out. 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde**. Brasília, DF, 2006. 58 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006**. Brasília, DF, 2008. 897 p. il.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename**. 6. ed. Brasília, DF, 2009. 198 p. il.
- ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA. **Fundamentos farmacológico-clínicos dos medicamentos de uso corrente**. 20. ed. Rio de Janeiro: ENSP, 2002.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988. p. irreg.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. Parte II. Fascículo 1. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 33.1.
- FARMACOPÉIA PORTUGUESA. 8. ed.. Lisboa: Infarmed, 2005. v. 2. p. 2232.
- FENSTERSEIFER, M. V. R. **Avaliação da qualidade dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg fornecidos pela rede municipal de saúde, comparados com o medicamento de referência**. 2005. 78 p. Monografia (Grau de Farmacêutico) – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. Ijuí.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Produção: medicamentos**. 2005. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=76>>. Acesso em: 29 de out. 2009.
- JATO, J. L. V. (Ed.). **Tecnología farmacéutica: formas farmacéuticas**. Madrid: Síntesis, 2001. v. 2.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A. & KANIG, J. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 509-1517.
- LEE, M.-S.; HUANG, C.-L.; HUANG, S.-H. et al. **A Comparative Study on the Dissolution Profiles of Commercial Hydrochlorothiazide Tablets**. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(1): 18 - 24, 2002.
- LE HIR, A. **Noções de Farmácia Galênica**. 6. ed. rev. e ampl. São Paulo: Organização Andrei, 1997. 444 p.
- MAHLE, F.; GOELZER, F.; ADRIANO, J. et al. **Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil**. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, 28(3): 265 - 271, 2007.
- MOISÉS, R. P. **Tecnologia de Produção de Comprimidos**. *Fármacos & Medicamentos*, 38 (3): 38 - 46, 2006.

- PRISTA, L. N.; ALVES, A.C. & MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v. 1. 786 p.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO - SBH, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA - SBN. **V Diretrizes Brasileiras De Hipertensão Arterial**. São Paulo, 2006. 48 p. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/geral/v_diretrizes_brasileira_hipertensao_arterial_2006.pdf>. Acesso em: 25 out. 2009.
- TOZER, T. N. **Introdução à farmacocinética e à farmacodinâmica: as bases quantitativas da terapia farmacológica**. Porto Alegre: Artmed, 2009. 336 p.
- WOLLINGER, W.; VASCONCELOS, D. S.; OLIVEIRA, E. D. *et al.* **Comparação de Métodos Farmacopeicos e Interferência da Formulação na Dissolução de Comprimidos de Hidroclorotiazida**. *In*: Encontro da Sociedade Brasileira de Química, XI, 2007, Rio de Janeiro. Niterói, Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 2007. P103. Disponível em: <www.uff.br/sbqriouff/arquivos/sbqrio%20uff%20paineis%20e%20resumos.htm>. Acesso em: 20 out. 2009.

Recebido em: 22/06/2010
Revisado em: 24/06/2010 e 24/08/2010
Aceito em: 28/09/2010

Correspondência:

Cristiane Schmalz Bueno
cryssbueno@yahoo.com.br