



Estudo biofarmacotécnico comparativo entre medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade

Biopharmaceutical evaluation of reference, generic, similar and magisterial medicines containing furosemide, one lower solubility and lower permeability drug

Recebido em 28/10/2010

Aceito em 03/07/2011

Gleiciely Santos Silveira, Lucas Dornela Silva, Vanessa Carla Furtado Mosqueira, Jacqueline de Souza*

Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil

RESUMO

Biofarmacotécnica consiste na avaliação da influência dos fatores físicos e físico-químicos ligados ao fármaco e à forma farmacêutica sobre os efeitos do medicamento no organismo. O estudo da quantidade e velocidade na qual o fármaco é liberado da forma farmacêutica é de suma importância para aperfeiçoar formulações e prever seu comportamento in vivo. No presente trabalho foi avaliada a qualidade de medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida e as características de liberação in vitro, simulando diferentes líquidos biológicos quanto a sua constituição e pH. Foram avaliados os perfis de dissolução dos medicamentos em três meios distintos: água, tampão fosfato pH 5,8 e acetato pH 4,6 com agitação sob pá a 50 rpm. Todos apresentaram perfis de dissolução equivalentes em tampão fosfato. A quantidade dissolvida em água foi de aproximadamente 80% para o referência e o similar. O tampão acetato possibilitou discriminar melhor os medicamentos referência, genérico, similar e magistral, sendo obtida quantidade dissolvida de 85% em 7, 15, 20 e 30 minutos, respectivamente. Devido às diferenças de velocidade e quantidade de fármaco liberado a partir dos medicamentos avaliados, é necessário redobrar os cuidados durante as substituições na terapêutica crônica ou por tempo prolongado.

Palavras-chave: Furosemida, perfil de dissolução, cinética de dissolução, biofarmacotécnica, medicamento genérico

ABSTRACT

Biopharmaceutical is the science which is to assess the influence of physical and physico-chemical linked to the drug and dosage form on the effects of the drug in the body. The study of quantity and speed which the drug is released from the dosage form is of paramount importance to optimize formulations and predict their behavior in vivo. The present study evaluated the quality of reference, generic, similar and magisterial containing furosemide and release characteristics in vitro, simulating various biological fluids as their components and pH. We evaluated the dissolution profiles of products in three distinct dissolution media: water, phosphate buffer pH 5.8 and pH 4.6 acetate buffer under stirring paddle at 50 rpm. The products analyzed had showed similar results of total percentage of drug release in phosphate buffer. The release in water was about 80% for the innovator and similar, around 60% for the generic and 70% for the manipulated one. Acetate buffer could better distinguish among the innovator, similar, magisterial and generic products, resulting in 85% drug release at 7, 15, 20 and 30 minutes, respectively.

Keywords: Furosemide, dissolution profile, dissolution kinetics, generic drugs, biopharmacy

INTRODUÇÃO

A furosemida é uma benzossulfonamida, pertencente ao grupo dos diuréticos de alça, que atuam inibindo seletivamente a reabsorção de cloreto de sódio no ramo ascendente espesso na alça de Henle (Katzung, 2005). A principal utilização da furosemida é na terapêutica do

edema pulmonar agudo, mas também é bastante utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva crônica, da hipertensão arterial, bem como em edema, ascite decorrente da cirrose hepática e hipercalcemia (Brunton et al., 2007).

* **Contato:** Jacqueline de Souza, Escola de Farmácia, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Rua Costa Sena, nº 171, Centro, CEP: 35400-000, Ouro Preto, MG, Brasil. Email: jacsouza@ef.ufop.br

Caracterizada por sua baixa hidrossolubilidade e baixa permeabilidade, apresenta biodisponibilidade oral média de 60% (podendo variar de 10 a 100%). É eliminada rapidamente, com meia vida de eliminação de aproximadamente 1,5 h, sendo 65% inalterada por excreção renal e 35% metabolizada (Brunton et al., 2007).

A furosemida é comercializada principalmente sob a forma farmacêutica comprimidos contendo 20, 40 e 80 mg de fármaco (Katzung, 2005). O medicamento de referência é o Lasix® produzido pela Sanofi-Aventis, existindo no comércio nacional 7 medicamentos genéricos produzidos por distintos laboratórios, além de similares contendo furosemida (Agência, 2007).

O medicamento genérico é normalmente produzido após expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade do medicamento referência (Brasil, 1999). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1996) e a ANVISA (Brasil, 2003), os mesmos devem satisfazer aos padrões de qualidade, eficácia e segurança que o medicamento referência, além de serem clinicamente intercambiáveis com este último. Para a maioria das formas farmacêuticas sólidas orais, a intercambialidade deve ser demonstrada por meio de ensaios in vivo de bioequivalência (Brasil, 2007; Storpirtis et al., 2009). No entanto, após 2003, de acordo com a RDC nº 134, os medicamentos similares devem cumprir com os requisitos do estudo de biodisponibilidade relativa, sendo 2014 a data estimada para a completa adequação do mercado nacional (Brasil, 2003).

Embora os medicamentos similares e os magistrais não possam ser considerados intercambiáveis, estes ainda são adquiridos pelos pacientes devido à busca por diminuição dos custos terapêuticos. Em 2004, foi realizada pela Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos, uma pesquisa com 900 indivíduos em quatro capitais brasileiras. Esta identificou que 30% dos consumidores desconheciam o significado de medicamento similar, 78% desconheciam o significado de medicamento de referência e a maioria dos consumidores (88%) opta por medicamentos com o preço mais baixo (Associação, 2004).

É importante ressaltar que a complexidade das formas farmacêuticas sólidas de uso oral pode ocasionar diferentes velocidades e quantidades de liberação do fármaco após sua administração. Isto é devido às variações na formulação ou mesmo na técnica de fabricação. Relatos de ineficácia clínica observada com o uso de alguns medicamentos, além de episódios de intoxicação, deram origem às investigações relacionadas aos processos de liberação, dissolução e biodisponibilidade de medicamentos farmacêuticos (Storpirtis et al., 2009).

O estudo de bioequivalência é realizado entre um lote do medicamento referência e o biolote do medicamento teste. Após o cumprimento dos requisitos para o estudo, o medicamento teste é considerado genérico e não é realizado o estudo in vivo para os lotes produzidos posteriormente sobre as mesmas condições e requisitos de Boas Práticas de Fabricação (BPF) (usando a mesma formulação, equipamento e processo). Praticamente todos os lotes de medicamentos usados na prática pelos pacientes não passaram diretamente pelo teste de biodisponibilidade.

Devido a isto é importante a realização dos testes de uniformidade de conteúdo, resistência do comprimido e de dissolução in vitro para verificação da manutenção da qualidade e intercambialidade dos medicamentos (Storpirtis et al., 2009, Rumel et al., 2006).

Os estudos de dissolução de comprimidos possibilitam verificar se ocorre a liberação dos fármacos em quantidade e tempo adequados a sua absorção. Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a solubilidade e a permeação intestinal do fármaco, bem como sua dissolução a partir da forma farmacêutica representam os fenômenos limitantes da absorção e consequentemente de sua ação terapêutica. A obtenção de informações sobre a liberação do fármaco a partir de medicamentos contendo diferentes adjuvantes e simulando diversas porções do TGI possibilita inferir sobre sua absorção (Amidon et al., 1995; FDA, 2000). A importância da avaliação biofarmacotécnica dos medicamentos, ou seja, o estudo das características físico-químicas do fármaco e de fatores relacionados à forma farmacêutica, como desintegração e dissolução consiste em subsídios preditivos do seu comportamento in vivo (Storpirtis et al., 2009, Lindenberg et al., 2004).

O presente trabalho objetivou realizar estudo biofarmacotécnico entre medicamentos farmacêuticos caracterizados como genérico, similar, referência e magistral contendo furosemida avaliando a velocidade e a quantidade de fármaco liberado em diferentes meios de dissolução com pH fisiológico, visando dar subsídios à discussão sobre a intercambialidade de medicamentos.

MÉTODOS

Material

Foi utilizado padrão de referência furosemida (lote 1002), produzido pela Farmacopéia Brasileira e cedido pelo Laboratório CEDAFAR/UFMG, apresentando pureza de 100,0 %. Foram obtidos no comércio local 3 medicamentos contendo 40 mg/comprimido de furosemida, fabricados no segundo semestre de 2007, sendo o Lasix®, referência, produzido pela Aventis, denominado R; um genérico, denominado G; um similar, denominado S, além de cápsulas magistrais contendo 40 mg de furosemida, denominado M. Para os testes foram utilizados: Fosfato de monobásico de potássio (Proquimios); Hidróxido de sódio em lentilhas (F. Maia); Acetato de sódio (Synth); Ácido acético (Impex). Todos os reagentes e solventes utilizados foram grau analítico. Água ultrapurificada por sistema Mili-Q (Millipore Beldford Ma USA). Os meios de dissolução foram desaerados e filtrados em membranas filtrantes (Millipore Beldford Ma USA), em PTFE modificado com 47 mm de diâmetro e poros de 0,45 µm (Millipore Beldford Ma USA). As amostras obtidas durante os estudos de dissolução foram filtradas utilizando unidades filtrantes, tipo HV Millex em polietileno com membrana Durapore com 13 mm de diâmetro e poros de 0,45 µm (Millipore Beldford Ma USA).

Equipamentos

Dissolutor (Nova Ética Modelo 299/6), Espectrofotômetro (Helios α v460), Banho-Maria (FANEM). Balança analítica (Celtac modelo FA2104N); Desintegrador (Ética modelo 0120); Durômetro (Ducom^R); Friabilômetro (Ética modelo 3001); Paquímetro (Digimess).

Método

Os lotes de medicamentos selecionados foram analisados no Laboratório de Controle de Qualidade do Cipharma/UFOP, segundo os testes físico-químicos para as formas farmacêuticas comprimidos e cápsulas. Foram determinados: variação de peso, desintegração e dissolução (Brasil, 2010a, 2010), a determinação de teor e a uniformidade de conteúdo foram realizadas por método espectrofotométrico na região do ultravioleta a 271 nm para ambas as formas farmacêuticas (Brasil, 2010b, 2010). Para comprimidos foram realizados também os testes de determinação de diâmetro, espessura, dureza e friabilidade. Para avaliar a liberação do fármaco a partir dos quatro lotes foram calculados a cinética e a eficiência de dissolução e os resultados foram comparados estatisticamente.

Cinética de Dissolução de sólidos orais contendo furosemida

Para avaliar a cinética de dissolução do fármaco furosemida contido em comprimidos classificados como referência, genérico e similar e cápsulas magistrais, foi determinado o perfil de dissolução dos quatro lotes em três meios distintos: água desgaseificada, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8. Foram coletadas amostras de 10 mL nos tempos 1; 3; 5; 7; 10; 12; 15; 20; 30 e 40 minutos após o início do teste. As amostras foram filtradas, diluídas 1:1 no meio de dissolução correspondente e quantificadas por espectrofotometria a 271 nm. Para o estudo da cinética de dissolução, foram avaliados os modelos cinéticos de zero e primeira ordem (Manadas et al., 2002). A escolha do modelo cinético foi realizada pela avaliação do coeficiente de correlação de Pearson.

Visando obter mais dados relativos à cinética de dissolução do fármaco contido nos 4 medicamentos avaliados, foram calculados os seguintes parâmetros: constante de velocidade de dissolução (K), meia-vida de dissolução (t50%), e tempo médio para dissolução de 85% dos fármaco (t85%) contido no medicamento.

Eficiência de dissolução (ED%)

Cálculo da razão entre a área sob a curva de dissolução (perfil de dissolução) e a área total do gráfico (superfície), expressa em porcentagem (Manadas et al., 2002).

Fatores de diferença (f1) e semelhança (f2) entre comprimidos contendo mesmo fármaco

O fator f1 permite determinar a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta. O fator f2 permite determinar a semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis. Estes são calculados e interpretados conforme o disposto na Resolu-

ção RE nº 310 (Brasil, 2004).

Análise Estatística

Os testes estatísticos na interpretação dos resultados foram análise de variância e Dunnett, processados utilizando o programa GraphPad Prisma® versão 4, 2003.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados do teste de variação de peso apresentado na Tabela 1 é possível observar um desvio entre as unidades testadas de cada medicamento inferior a 3%. Os testes de dureza apresentaram resultados superiores a 3 kgf e friabilidade com perda de massa inferior a 1,5 %, apresentando-se acordo com os limites preconizados pela Farmacopéia Brasileira, para os três medicamentos sob a forma farmacêutica comprimido. Quanto aos resultados de determinação de diâmetro e espessura para os comprimidos, foi observada pequena variação para cada medicamento, sendo o diâmetro do medicamento similar significativamente menor que o apresentado pelos demais (Tabela 1).

Todos os lotes cumpriram os limites de teor, apresentando resultados entre 90,0 e 110,0% em relação à quantidade rotulada. Quanto ao teste de uniformidade de conteúdo todas as unidades analisadas apresentaram teores entre 85,0 e 115,0% com desvio padrão relativo inferior a 6,0%. Os medicamentos avaliados se desintegraram em tempo inferior ao limite e apresentaram quantidade dissolvida superior a 85,0% em 30 minutos, em tampão fosfato pH 5,8 utilizando aparelhagem pá e velocidade de rotação igual a 50 rpm (Tabela 2).

Para avaliar a quantidade de fármaco dissolvida em função do tempo foram traçados os perfis de dissolução dos três medicamentos em tampão fosfato pH 5,8 (Figura 1). A influência do pH das diferentes porções do trato gastrointestinal na liberação do fármaco foi testada utilizando os seguintes meios: água (Figura 2) e tampão acetato pH 4,6 (Figura 3). Em humanos saudáveis, o pH estomacal varia de aproximadamente 1,3 (jejum) a 4,9 (período pós-prandial), já as porções média e distal do duodeno tem pH em torno de 6,5 em jejum e de 5,4 no período pós prandial (Hörter & Dressman, 2001)

A comparação dos perfis de dissolução por meio do cálculo dos fatores f1 e f2, não foi possível para nenhum dos medicamentos nas condições avaliadas. Em tampão fosfato pH 5,8 a dissolução foi muito rápida, todos os lotes apresentaram quantidade dissolvida superior a 85% em 15 minutos, com exceção ao magistral (quantidade dissolvida de 84,9% nesse mesmo período). Nestes casos os fatores f1 e f2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los (Brasil, 2004). Em tampão acetato pH 4,6 o medicamento R apresentou quantidade dissolvida superior a 85,0 % em 15 minutos. Quando a água foi utilizada como meio de dissolução nenhum dos lotes apresentou quantidade dissolvida superior a 85,0 %. Para comparar a quantidade de fármaco dissolvida nos referidos meios a partir das formulações, os valores de ED% calculados (Figura 4), demonstraram que ED% semelhante ao medicamento R foi alcançada exclusivamente pelo medicamento G em tampão fosfato

Tabela 1. Resultados médios e desvio padrão relativo dos testes de variação de peso, diâmetro, espessura e friabilidade obtidos após análise dos medicamentos R, G, S e M

Testes (Valores médios ± DPR)					
Medicamentos	Peso (mg) (n= 20)	Diâmetro (cm) (n= 10)	Espessura (cm) (n= 10)	Dureza (kgf) (n= 10)	Friabilidade (%) (n= 20)
R	159,57 ±2,46	0,81 ± 0,00	0,22 ± 0,00	5,6 ± 0,50	0,59
G	147,15 ±1,70	0,70 ±0,00	0,27 ± 0,00	3,5 ± 0,30	0,29
S	162,57 ±2,89	0,51 ±0,02	0,24 ± 0,02	4,0 ± 0,30	0,09
M	106,61 ±2,37				

Tabela 2. Resultados médios e desvio padrão relativo dos testes de teor, uniformidade de conteúdo, desintegração em água e dissolução em tampão fosfato pH 5,8 no tempo de 30 minutos, aparelhagem pá e velocidade de rotação 50 rpm.

Testes (Valores médios ± DPR)				
Medicamentos	Teor (%) (n= 3)	Uniformidade de conteúdo (%) (n= 10)	Desintegração (30 min) (n=6)	Dissolução (%) (n=6)
R	98,32 ± 2,42	98,32 ± 2,42	De acordo	100,90 ± 4,18
G	93,99 ± 2,33	89,93 ± 2,78	De acordo	99,56 ± 5,27
S	93,88 ± 2,12	93,44 ± 2,66	De acordo	99,67 ± 3,71
M	94,49 ± 1,50	95,51 ± 4,49	De acordo	92,34 ± 3,69

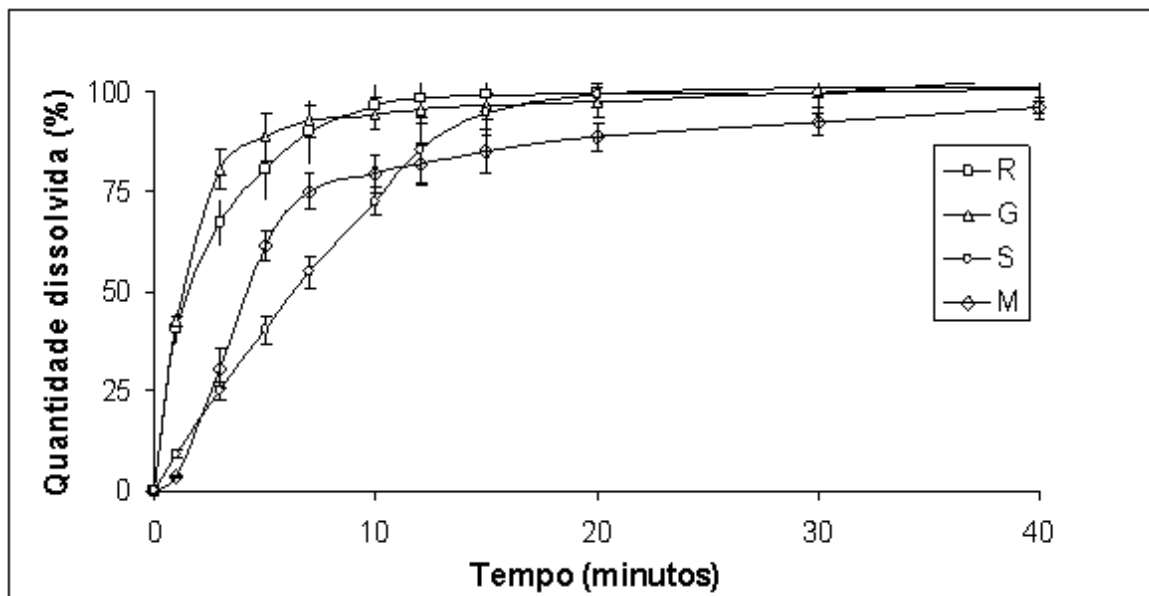


Figura 1. Perfis médios de dissolução obtidos ao se submeter comprimidos de furosemida (R, G, S, M) ao ensaio de dissolução (aparelho pá, tampão fosfato pH 5,8, 50 rpm e 37°C)

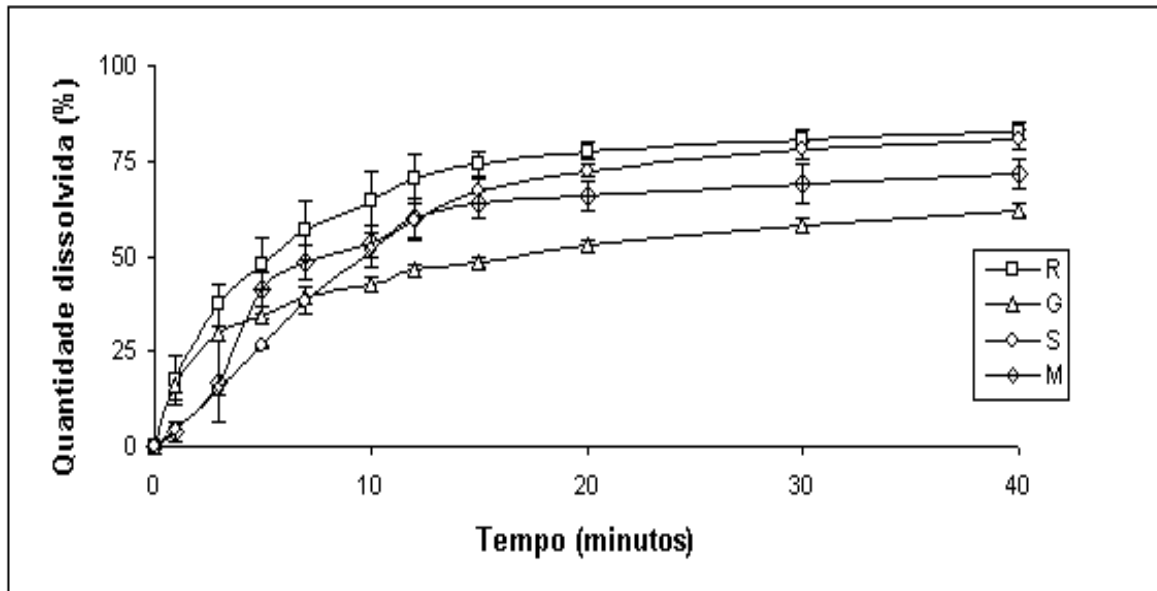


Figura 2. Perfis médios de dissolução obtidos ao se submeter comprimidos de furosemida (R,G, S, M) ao ensaio de dissolução (aparelho pá, água, 50 rpm e 37°C)

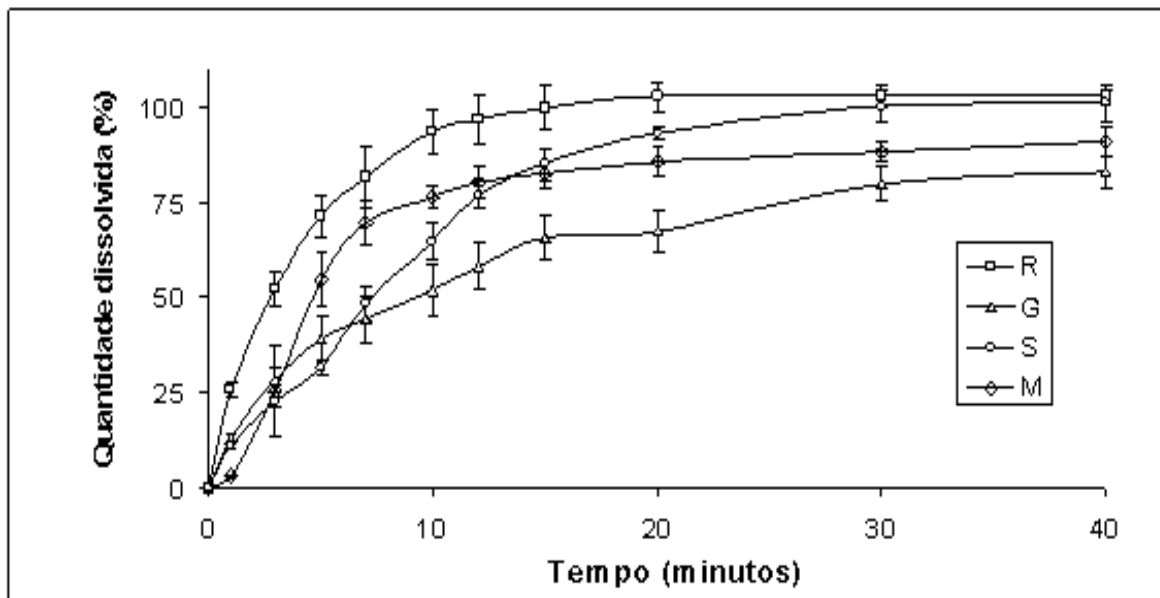


Figura 3. Perfis médios de dissolução obtidos ao se submeter comprimidos de furosemida (R, G, S, M) ao ensaio de dissolução (aparelho pá, tampão acetato pH 4,6, 50 rpm e 37°C)

Tabela 3. Resultados estatísticos dos estudos de regressão, aplicando os modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem, derivados dos perfis de dissolução de furosemida contida nos medicamentos R, G, S e M obtidos utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: tampão fosfato, água e tampão acetato sob velocidade de rotação de 50 rpm

Amostra	Tampão fosfato pH 5,8				Água				Tampão acetato pH 4,6			
	Zero Ordem		1ª Ordem		Zero Ordem		1ª Ordem		Zero Ordem		1ª Ordem	
	r ^a	F ^b	r	F	r	F	r	F	r	F	r	F
R	-0,921	22,27	-0,999	1774	-0,809	15,10	-0,905	35,99	-0,951	38,12	-0,995	391,0
G	-0,891	7,68	-0,974	37,15	-0,897	32,76	-0,946	67,83	-0,963	64,19	-0,992	319,2
S	-0,992	1311	-0,978	87,28	-0,868	24,43	-0,943	63,70	-0,973	108,8	-0,992	362,2
M	-0,937	21,54	-0,973	54,23	-0,943	32,04	-0,969	61,73	-0,974	28,96	-0,992	103,3

^a r (índice de correlação); ^b F (relação de variância maior e menor)

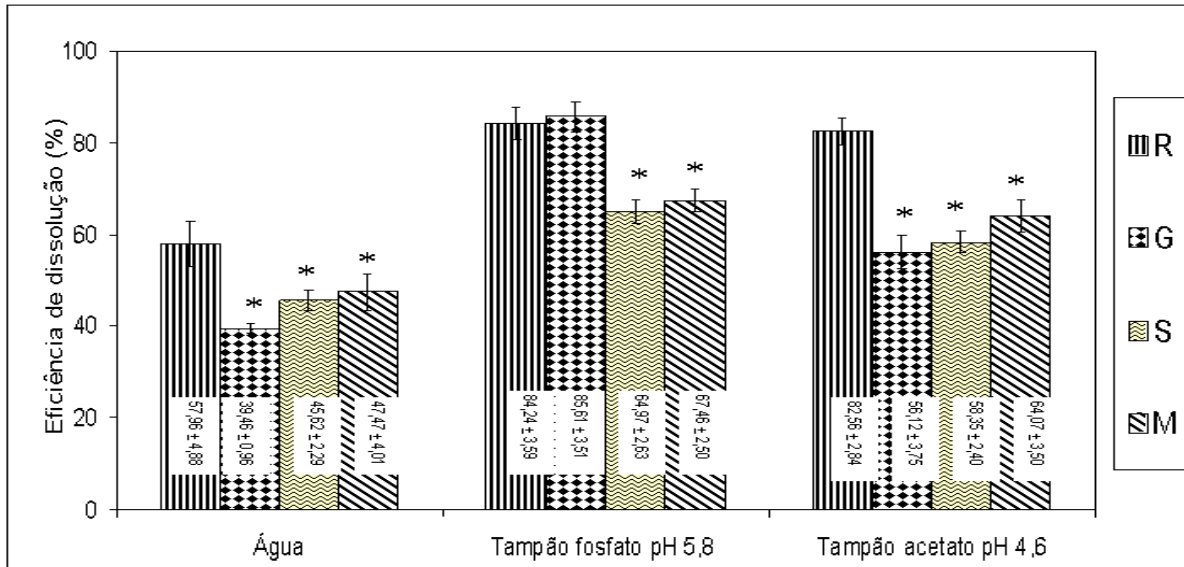


Figura 4. Eficiência de dissolução (%) dos medicamentos R, G, S e M ao submetê-los à dissolução (aparato pá, 50 rpm, nos 3 meios avaliados: água, tampão fosfato e tampão acetato; 37 °C; tempo de 20 minutos). (n= 6 ± DPR). *Medicamentos que apresentam diferença estatisticamente significativa em relação ao resultado apresentado pelo medicamento R nas mesmas condições do teste (p<0,05)

pH 5,8. As cápsulas magistrais apresentaram resultados intermediários em todos os meios avaliados. O medicamento similar apresentou menor ED% em água e tampão fosfato pH 5,8. Em tampão acetato pH 4,6 o menor valor de ED% foi apresentado para o medicamento G.

Na Tabela 3 estão apresentados os resultados da aplicação dos modelos cinéticos de ordem zero e primeira ordem. O modelo mais adequado é aquele mais próximo da perfeita linearidade, tomando-se apenas os pontos que correspondem à fase ascendente das curvas. Estudos estatísticos da reta de regressão, resultante da cinética de dissolução da furosemida dos medicamentos R, G, S e M revelaram que o modelo matemático que mais se ajustou a esses perfis foi o de primeira ordem, o que é esperado para formulações de liberação convencional (Ishi et al., 1996), exceto para o medicamento S em tampão fosfato pH 5,8.

Na Tabela 4 estão apresentados os valores de K, que embora não possam ser utilizados para comparação direta entre os medicamentos, já que variam consideravelmente

entre os modelos cinéticos, sua importância está no fato de que são empregados nos cálculos de t50% e t85%. Estes possibilitam definir o tempo necessário para que 50% e 85% do fármaco estejam dissolvidos. Assim, para medicamentos nos quais a liberação do fármaco é mais rápida, os valores de t50% e t85% serão mais baixos. Valores de t50% e t85% são menores para o medicamento R nos meios: tampão fosfato pH 5,8 e acetato pH 4,6 e para o medicamento S em água. Cabe ressaltar que as informações obtidas são de suma importância para o estudo de fármacos classificados como IV segundo o SCB. Estes geralmente apresentam problemas de liberação e absorção após administração oral. Conhecer o comportamento, nas diversas porções do TGI, dos diferentes medicamentos contendo estes fármacos, possibilita inferir sobre a disponibilidade do fármaco no lúmen intestinal, pois estes são geralmente substratos para transportadores tanto absorptivos quanto de efluxo (Benet et al., 2008).

Tabela 4. Parâmetros da constante de velocidade de dissolução (k); da meia vida de dissolução (t50%); do tempo necessário a dissolução de 85% (t85%) da furosemida presentes nos medicamentos R, G, S e M após dissolução utilizando aparelho pá, nos 3 meios avaliados: água, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 5,8; sob velocidade de rotação de 50 rpm

Parâmetros cinéticos	Tampão fosfato pH 5,8 Medicamentos				Água Medicamentos				Tampão acetato pH 4,6 Medicamentos			
	R	G	S	M	R	G	S	M	R	G	S	M
k (min. ⁻¹)	0,31	0,18	0,19	0,13	0,04	0,02	0,04	0,03	0,42	0,05	0,14	0,15
t _{50%} (min.)	2,3	3,9	3,6	5,2	18,3	38,1	16,2	24,7	2,4	9,1	5,8	4,6
t _{85%} (min.)	6,2	10,6	9,8	14,2	50,2	104	44,4	67,5	6,7	24,8	15,7	12,6

CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que todos os lotes avaliados cumpriram com os requisitos mínimos de qualidade exigidos na rotina do controle de qualidade de medicamentos.

Os perfis médios de dissolução dos três lotes industrializados apresentaram-se equivalentes em tampão fosfato pH 5,8, sendo a velocidade de liberação do fármaco contido no medicamento magistral um pouco menor. A quantidade dissolvida de fármaco, em água como meio de dissolução, foi de aproximadamente 80% para o medicamento similar e para o de referência, de 60% para o genérico e 70% para as cápsulas. Dentre as condições avaliadas, o tampão acetato pH 4,6 possibilitou discriminar melhor os lotes, sendo obtida quantidade dissolvida de 85% nos tempos 7, 12, 15 e 30 minutos para os lotes referência, magistral, similar e genérico, respectivamente. A diferença no perfil de dissolução da furosemida em diferentes meios sugere que a liberação do fármaco pode ser afetada pelo pH do TGI. A liberação de 85% da quantidade de fármaco em até 15 minutos caracteriza os medicamentos de liberação imediata, que geralmente não apresentam diferenças significativas de absorção, porém, os resultados obtidos indicam que esses valores podem se alterar devido a variações na constituição farmacotécnica e no pH dos líquidos do TGI. Devido às diferenças significativas de velocidade e quantidade de fármaco liberado a partir dos quatro grupos de medicamentos avaliados, é necessário dobrar os cuidados na substituição de medicamentos na terapêutica crônica ou por tempo prolongado, segundo a sua origem de produção.

AGRADECIMENTOS

Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas (CiPharma), FAPEMIG /Rede TOXIFAR, CEDAFAR/UFMG. Agradecemos a colaboração dos graduandos em Farmácia (UFOP): Rodolfo Freitas e Lucas Dornela.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos genéricos registrados por ordem de medicamento de referência atualizada até o Diário Oficial da União de 08/01/2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/display.pdf>. Acesso 12 dez. 2008.

Amidon, G.L.; Lennernäs, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R. A theoretical bases for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 12(3): 413-420, 1995.

Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos. Pró-genéricos 2004. Disponível em http://www.progenericos.org.br/jornal_coletiva.pdf. Acesso 12 dez. 2008.

Benet, L. Z.; Amidon, G. L.; Barends, D. M.; Lennernäs, H.; Polli, J. E.; Shah, V. P.; Stavchansky, S. A., And Lawrence X. Yu. The Use of BDDCS in Classifying the Permeability of Marketed Drugs, *Pharm. Res.* 52(3): 483-88, 2008.

Brasil.. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/leis/9787.htm>. Acesso 12 dez. 2008.2.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. "Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências.". Diário Oficial da União, 2003. <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php> (acessado em 23/Mar/2007).

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=25960&word>. Acesso 12 dez. 2008.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 135 de 29 de maio de 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/135_03rdc.htm. Acesso 12 dez. 2008.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15466&word=>. Acesso 12 de dez. 2008.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, Volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010a .524 P., 1V/IL.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, Volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010b .808P., 1V/IL.

Brunton, L.L.; Lazo, J.S.; Parker, K.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, p. 668-672.

FDA (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION). Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system. Rockville: FDA, 2000.

Hörter, D. & Dressman, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Deli Rev* 46: 75-87, 2001.

Ishi, K.; Saitou, R.; Yamada, R.; Itai S., Nemoto, M. Novel approach determination of correlation between in vivo and in vitro dissolution using the optimization technique. *Chem. Pharm. Bull* 44(8): 1550-1555, 1996

Katzung, B.G. Farmacologia Básica & Clínica 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 207-209.

Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J.B. Classification of

orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. Pharm. Biopharmaceutics*: 58: 265-278, 2004.

Manadas, R.; Pina, M.E.; Veiga, F.A. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev Bras. Cienc Farm* 38(4): 375-400, 2002

Rumel, D.; Nishioka, A.S.; Santos, A.A.M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Pública* 40 (5): 921-927, 2006.

Storpiritis, S.; Gonçalves E.G.; Chiann, C.; Gai, M.N. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 321p.

World Health Organization. Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. 34 Report. Geneva: WHO; 1996. WHO Technical Report Series n°. 863,1996.