

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA MANIPULADAS EM FARMÁCIAS¹

QUALITY EVALUATION OF SIBUTRAMINE HYDROCHLORIDE CAPSULES COMPOUNDED IN PHARMACIES

Maria Amélia S. Defáveri², Luciane Virne Laporta³, Marcos Roberto dos Santos⁴, Rosimar Leitenberg da Silveira⁴, Marta Palma Alves⁴ e Alexandre Machado Rubim⁵

RESUMO

As farmácias magistrais têm se mostrado alternativa quando o paciente procura medicamentos com doses personalizadas ou custos mais baixos, o que resultou em crescente aumento pela procura de medicamentos manipulados. Porém, apesar das vantagens, esses medicamentos não passam por rígido controle de qualidade, o que pode colocar o tratamento do paciente em risco. Neste trabalho, objetivou-se avaliar a qualidade de cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em cinco diferentes farmácias de Santa Maria – RS, e o medicamento referência, em relação aos testes de: identificação, variação de peso, desintegração, dissolução, uniformidade de doses unitárias e a determinação do teor. O medicamento referência e as cápsulas manipuladas pelas farmácias B, C e D cumpriram as especificações de todos os ensaios. As cápsulas da farmácia A foram reprovadas nos testes de desintegração e dissolução e as da farmácia E no teste de uniformidade de doses unitárias.

Palavras-chave: controle de qualidade, manipulação, obesidade.

1 Trabalho Final de Graduação - TFG.

2 Acadêmica do Curso de Farmácia - UNIFRA.

3 Orientadora - UNIFRA. E-mail: luciane.laporta@terra.com.br

4 Professores do Curso de Farmácia - UNIFRA.

5 Farmacêutico do Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos - UNIFRA.

ABSTRACT

Compounding pharmacies are an alternative when the patient seeks medicines with personalized doses or lower costs. This practice resulted in an increasing demand for compounding drugs. However, despite the advantages, these drugs do not undergo a strict quality control, which may put patient care at risk. The study aims to evaluate the quality of sibutramine hydrochloride capsules compounded at five different pharmacies in Santa Maria, RS, and the reference drug, compared to the tests of: identification, weight variation, disintegration, dissolution, uniformity of unit dosage and the determination of the content. The reference drugs and capsules compounded at pharmacies B, C and D met the specifications for all tests. The capsules from pharmacy A failed in the disintegration and dissolution tests and the ones from pharmacy E in the unit dose uniformity test.

Keywords: *quality control, manipulation, obesity.*

INTRODUÇÃO

A obesidade é doença crônica que pode ser definida como uma condição de acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo, abrangendo todas as faixas etárias e níveis socioeconômicos e que acaba gerando graves prejuízos à saúde (ALEXANDRINO; BARBISAN, 2006). As medicações com propriedades de inibir a ingesta alimentar podem ser divididas em dois grandes grupos: catecolaminérgicos, que incluem os clássicos inibidores do apetite e agem reduzindo a fome, e os serotoninérgicos, que agem reduzindo a ingesta alimentar por aumentar a saciedade e, por isso, são chamados por alguns de sacietógenos (CLAUDINO; ZANELLA, 2005).

O cloridrato de sibutramina (figura 1) é o primeiro agente antiobesidade que atua como inibidor da recaptação, em duas vias neurotransmissoras, produzindo seus efeitos terapêuticos primariamente pela inibição da recaptação de noradrenalina (NA) e serotonina (5-TH) (CHEN et al., 2002).

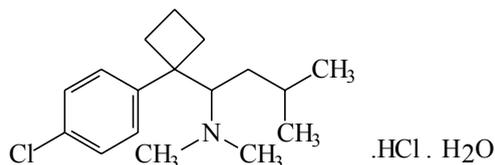


Figura 1 - Estrutura química do cloridrato de sibutramina.

Quimicamente, a sibutramina é descrita como cloridrato de (\pm) ciclobutanometanamina, 1- (4-clorofenil) - *N,N*-dimetil- α - (2-metilpropila), monoidratado. Sua fórmula empírica é $C_{17}H_{29}Cl_2NO$, com peso molecular de 334,33. Apresenta-se na forma de um pó cristalino de cor branca a levemente amarelada, com solubilidade de 2,9 mg/ml em água e pH 5,2 (THE MERCK INDEX, 2001). No Brasil, é comercializada na forma farmacêutica de cápsulas, nas dosagens de 10 e 15 mg com os seguintes nomes comerciais: Reductil® (Abbott), Plenty® (Medley), cloridrato de sibutramina monoidratado (Medley), além dos formulados pelas farmácias magistrais (KOROLKOVAS, 2007).

Os produtos elaborados em farmácias magistrais, também, devem apresentar qualidade satisfatória, para que sejam eficazes e não ofereçam riscos à saúde dos consumidores. O governo regulamentou as atividades deste setor com base na RDC 33 revogada pela RDC 67, que trata das Boas Práticas de Manipulação (BRASIL, 2007).

As cápsulas gelatinosas duras são as formas farmacêuticas mais utilizadas nas farmácias de manipulação devido a sua facilidade e versatilidade de produção, à fácil administração e aceitabilidade do paciente, representando o produto com maior demanda das farmácias magistrais e sendo, erroneamente, considerado como o mais simples de ser elaborado (FERRAZ et al., 1998). De uma maneira geral, os medicamentos manipulados sofrem com algumas limitações tecnológicas e de controle de qualidade inerentes ao processo de produção personalizada. É fundamental ressaltar que diferenças em relação às características físicas e físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade e comprometer a intercambialidade (STORPIRTS; CONSIGLIERI, 1995).

Na produção de cápsulas devem ser cumpridas as especificações exigidas nas farmacopeias, que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados para garantir a qualidade das mesmas. Conforme a Resolução nº 67, as farmácias de manipulação devem realizar para as formas farmacêuticas sólidas, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Para monitorar o processo magistral, devem ser realizadas análises de determinação de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de no mínimo uma fórmula, a cada três meses de unidade farmacotécnica que contenha o fármaco em quantidade igual ou inferior a 25 mg (BRASIL, 2007; GIANOTTO et al., 2008).

Assim, o objetivo, neste trabalho, foi obter informações sobre

a qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina produzidas e comercializadas em cinco diferentes farmácias de manipulação de Santa Maria - RS, disponibilizadas à população e comparar os resultados obtidos com o produto industrializado.

MATERIAIS E MÉTODOS

EQUIPAMENTOS E ACESSÓRIOS

Aparelho de desintegração, PHARMA TEST, modelo PTZ; aparelho de dissolução, PHARMA TEST, modelo PTWS-3E; espectrofotômetro, SHIMADZU – UV 1650 PC; espectrofotômetro infravermelho, PERKIN ELMER - Spectrum one; balança analítica, BOSCH, modelo SAE 200; estufa a vácuo, modelo VACUCELL 55; estufa de secagem, BIOMATIC; mesa agitadora, TECNAL, modelo TE 140; kit de filtração, SARTORIUS; vidraria calibrada; cromatógrafo a líquido Shimadzu SLC-10 Advp equipado com bomba modelo LC-10AD, detector com comprimento de onda variável UV/VIS modelo SPD-10 Advp, controlador SCL-10 Advp e integrador automático computadorizado através de programa Class VP® software.

SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA (SQR)

Cloridrato de sibutramina – The United States Pharmacopeia (The United States Pharmacopeia, 2009) – Lote: F0I257.

AMOSTRA

Cloridrato de sibutramina, cápsulas 10 mg, produzidas em cinco farmácias de Santa Maria – RS, identificadas pelas letras: A, B, C, D e E. O medicamento de referência foi identificado pela letra R. Todos os produtos foram adquiridos mediante apresentação de receituário de controle especial.

REAGENTES

Água Milli-Q; etanol (MERCK); brometo de potássio (MERCK); fosfato de potássio monobásico (MERCK); hidróxido de sódio (CARLO ERBA); metanol grau HPLC (MERCK) e trietilamina (MERCK).

ANÁLISE DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE CLORIDRATO DE SIBUTRAMINA

Teste de identificação

O teste de identificação foi realizado por espectrofotometria na região do ultravioleta (200-400 nm), na concentração de 10 µg/ml, utilizando-se metanol, na primeira diluição e água, na segunda diluição (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988).

Determinação da variação de peso

A determinação da variação do peso foi realizada de acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira, através da pesagem individual de 20 cápsulas, seguida da determinação da variação percentual do conteúdo da cápsula em relação à média. Adicionalmente, calculou-se o desvio padrão relativo do ensaio, por ser uma exigência da legislação Brasileira em relação às farmácias de manipulação (BRASIL, 2007; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988).

Teste de desintegração

Avaliaram-se seis cápsulas de cada formulação, nas seguintes condições: meio (água), temperatura ($37 \pm 2^\circ\text{C}$), tempo máximo (45 minutos) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1988).

Teste de dissolução

O teste de dissolução foi realizado, conforme método validado (DIEFENBACH, 2007), nas seguintes condições: meio (500 ml de ácido clorídrico 0,1 M), temperatura ($37 \pm 2^\circ\text{C}$), aparelhagem (cesta; 75 rpm) e tempo (45 minutos). Decorridos 45 minutos, retirou-se 10 ml do meio de dissolução, filtrou-se e diluiu-se com ácido clorídrico 0,1 M até a concentração de 20 µg/ml. Para a quantificação do fármaco liberado no meio de dissolução, utilizou-se cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 223 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,0 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida a 25 °C, fluxo da fase móvel de 1 ml/minuto, fase móvel composta de metanol: água:triethylamina (80:20:0,5), pH

5,65, ajustado com ácido fosfórico. Injetou-se, separadamente, 20 µl das soluções padrão e amostra, registraram-se os cromatogramas e mediram-se as áreas dos picos. Calculou-se a quantidade de sibutramina dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

Uniformidade de doses unitárias

A determinação da uniformidade de doses unitárias foi realizada pelo método de uniformidade de conteúdo. Cada uma das 10 cápsulas foi transferida para balões volumétricos de 50 ml, adicionou-se 30 ml de metanol, agitou-se mecanicamente por 30 minutos e banho ultra-sônico por mais 20 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente e homogeneizou-se. Filtrou-se e diluiu-se, sucessivamente, com água até a concentração de 10 µg/ml. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 223 nm, utilizando-se água para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de cloridrato de sibutramina presente nas cápsulas, através da equação da reta, obtida da curva analítica descrita no doseamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 1996).

Doseamento

Pesou-se 20 cápsulas, homogeneizou-se o conteúdo e transferiu-se o equivalente a 20 mg de cloridrato de sibutramina, para balão volumétrico de 50 ml, adicionou-se 30 ml de metanol, agitou-se mecanicamente por 30 minutos e em banho ultra-sônico por mais 20 minutos. Completou-se o volume com o mesmo solvente. Filtrou-se e diluiu-se, sucessivamente, com água até a concentração de 10 µg/ml. Para a quantificação do produto, construiu-se curva analítica na faixa de concentração de 6 µg/ml a 14 µg/ml utilizando-se cloridrato de sibutramina SQR. Mediram-se as absorvâncias das soluções em 223 nm, utilizando-se água para ajuste do zero (DIEFENBACH et al., 2008).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TESTE DE IDENTIFICAÇÃO

As amostras A, B, C, D e E apresentaram máximo de absorção em 223 nm, idêntico a da SQR, conforme mostrado na figura 2. Esses dados são semelhantes aos encontrados por Diefenbach (2007), quando realizou a identificação do cloridrato de sibutramina.

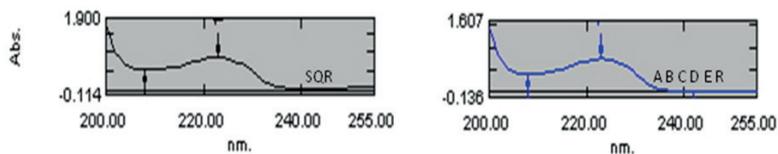


Figura 2 - Espectros de absorção no ultravioleta do cloridrato de sibutramina.

DETERMINAÇÃO DA VARIAÇÃO DE PESO

A determinação de peso médio visa a informar a homogeneidade por unidade do lote e constitui-se numa ferramenta essencial para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, podendo indicar a ineficiência do processo de pesagem e enchimento (PALUDETTI, 2005). Segundo a Farmacopeia Brasileira, a variação de peso aceitável para cápsula de gelatina dura, contendo doses inferiores a 300mg, é de $\pm 10\%$, não sendo permitidas mais do que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas nos limites de variação. As amostras A, B, C, D, E e R cumpriram com o teste, conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1 – Resultados obtidos no teste de variação de peso das cápsulas de cloridrato de sibutramina 10 mg manipuladas e industrializada.

Amostras	Peso médio (g) (\pm Limite de variação)	Maior peso encontrado (g)	Menor peso encontrado (g)	DPR (%)
A	0,1245 g (+ 0,1369 g e 0,1120 g)	0,1325	0,1165	3,30
B	0,1107 g (+ 0,1218 g e 0,0996 g)	0,1164	0,1036	3,00
C	0,1413 g (+ 0,1555 g e 0,1272 g)	0,1566**	0,1245*	4,99
D	0,1414 g (+ 0,1556 g e 0,1273 g)	0,1459	0,1374	1,76
E	0,0940 g (+ 0,1034 g e 0,0846 g)	0,0967	0,0903	1,92
R	0,2439 g (+ 0,2683 g e 0,2195 g)	0,2555	0,2333	2,88

* Uma unidade fora do limite inferior; ** Uma unidade fora do limite superior.

TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (1988), o tempo máximo permitido para a desintegração de cápsulas duras é de 45 minutos. As amostras B, C, D, E e R cumpriram com as especificações do teste, sendo aprovadas. A amostra A, não se desintegrou em 45 minutos, estando, portanto, reprovada. Como interferentes mais comuns neste processo de desintegração é possível apontar o excesso de compactação, quantidades inadequadas de agentes desintegrantes e escolha dos excipientes.

TESTE DE DISSOLUÇÃO

Para que os medicamentos possam exercer seu efeito terapêutico, é necessário que as moléculas do fármaco sejam dissolvidas nos fluidos gastrintestinais e, dessa forma, estejam disponíveis para a absorção. Embora os adjuvantes farmacotécnicos sejam considerados inertes, do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco (GONZALEZ et al., 1995). A absorção de fármacos a partir de comprimidos ou cápsulas depende da dissociação da substância ativa a partir da sua forma de apresentação, da desintegração e dissolução, em condições fisiológicas. Devido à natureza crítica dos primeiros dois passos, a dissolução *in vitro* constitui uma relevante predição da performance *in vivo* de medicamentos. Dentre todos os testes de controle empregados neste tipo de apresentação, o ensaio de dissolução mostra-se como um dos mais importantes, congregando na sua interpretação conceitos físico-químicos diversos (YUKSEL et al., 2000).

O método validado por Diefenbach (2007) estabelece que, no mínimo, 70% (Q) do fármaco deve estar liberado no meio de dissolução, até 45 minutos. Conforme demonstrado na tabela 2, as cápsulas manipuladas pela farmácia A, não foram aprovadas no primeiro estágio (E1) do teste, pois várias unidades apresentam menos que 70% (Q) do fármaco dissolvido. Realizou-se o segundo estágio (E2), quando foram avaliadas 12 unidades (E1 + E2), sendo que a média obtida não foi superior ao Q (teor real da amostra dissolvida) e nenhuma unidade apresentou resultados inferiores a $T - 15\%$. Sendo assim, passou-se para o terceiro estágio (E3), no qual foram avaliadas 24 unidades (E1+E2+E3), sendo que a média obtida não foi igual ou superior ao Q (teor real da amostra dissolvida) e mais de duas unidades apresentaram resultados inferiores a $T - 15\%$.

Tabela 2 - Resultados do teste de dissolução das cápsulas de cloridrato de sibutramina 10mg .

Amostras	A	B	C	D	E	R
N	(%) dissolvida	(%) dissolvida	(%) dissolvida	(%) dissolvida	(%) dissolvida	(%) dissolvida
1	34,00	106,07	97,00	104,00	90,88	98,48
2	44,77	94,33	101,00	102,00	96,00	95,25
3	36,46	96,17	89,74	103,17	92,77	100,74
4	50,33	101,61	94,65	104,19	97,20	99,30
5	45,62	101,75	85,79	92,77	97,65	98,52
6	44,08	89,57	94,00	87,10	91,56	105,53
Média	42,54	98,25	93,70	98,87	94,22	99,64

Quando os medicamentos são administrados por via oral na forma sólida, o processo de liberação do fármaco pode ser o fator que limita a velocidade de absorção, e esta pode ser incompleta se a velocidade de liberação do fármaco for baixa. A velocidade com que esses processos ocorrem é influenciada por certas características da formulação e/ou da forma farmacêutica, entre elas: tamanho e forma das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes, lubrificantes e tempos de mistura (CRUZ; FOPPA; RODRIGUES, 2005). Esse fato foi observado durante os estudos do ensaio de dissolução das cápsulas analisadas da formulação A, indicando que a preparação poderá apresentar biodisponibilidade inadequada, ou seja, um comportamento *in vivo* desapropriado.

DETERMINAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

O método mais utilizado para o preparo de cápsulas manipuladas é o chamado processo de produção por nivelamento de superfície, sendo a acuidade da técnica do operador, determinante na distribuição dos pós da forma mais homogênea possível (YUKSEL et al., 2000). Mesmo que as cápsulas apresentem um peso médio uniforme, isso não garante que tenham a mesma dose, pois o processo de mistura pode não ser homogêneo.

A Farmacopeia Brasileira (1996) considera aprovado na primeira etapa do teste de uniformidade de doses unitárias, o medicamento que apresentar teor do princípio ativo entre 85,0% e 115,0% e desvio padrão relativo menor ou igual a 6,0%. Porém, se uma unidade estiver fora dos limites de 85,0% a 115,0% e nenhuma estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0%, da quantidade declarada, ou se

o desvio padrão relativo for maior (>) que 6,0%, ou se ambas as situações forem observadas, deve-se testar com mais 20 unidades. As cápsulas manipuladas pelas farmácias A, B, C, D e R foram aprovadas no teste, conforme dados da tabela 3. As cápsulas da farmácia E foram reprovadas, pois apresentaram mais de uma unidade fora do limite especificado de 85,0% a 115,0% e DPR acima de 6,0%. Essa variação, geralmente, pode ser atribuída a uma falta de padronização da técnica, que envolve vários processos, tais como: mistura, processo de encapsulação, densidade dos póis (fármaco e excipientes) e tamanho das partículas.

Tabela 3 - Determinação da uniformidade de doses unitárias de cápsulas de cloridrato de sibutramina.

Amostra	Média dos teores encontrados	Maior teor encontrado (%)	Menor teor encontrado (%)	DPR (%)
A	106,81	110,12	102,67	2,58
B	103,64	110,95	96,06	2,50
C	98,98	109,02	92,75	5,67
D	105,40	112,88	97,99	5,89
E	98,24	126,39	77,58	14,38
R	104,19	105,16	102,40	0,96

DOSEAMENTO

O doseamento dos fármacos é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que determina a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo. Os resultados obtidos (Tabela 4) foram interpolados na curva analítica ($y = 0,036x + 0,012$), previamente construída, garantindo linearidade na faixa de 4 a 12 $\mu\text{g/ml}$ ($r^2 0,999$), não apresentando desvio de linearidade ($p=0,05$), quando avaliada pela Análise de Variância (ANOVA). Pelo fato de não existir monografia oficial para o produto em estudo, os limites de variação permitidos, em relação à quantidade de ativo, ainda não foram determinados. Porém, para a grande maioria dos fármacos analisados por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, o limite é de, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada do ativo. Todos os produtos analisados apresentam teor dentro da faixa de 90,0% a 110,0%, motivo pelo qual se considera todas as amostras aprovadas.

Tabela 4 - Determinação do teor das cápsulas de cloridrato de sibutramina 10 mg.

Amostra	A	B	C	D	E	R
N	Teor (%)					
1	107,64	100,47	100,19	105,98	97,71	104,05
2	107,09	101,30	101,57	106,53	96,33	103,50
3	108,19	101,02	102,12	105,43	97,16	103,23
Média	107,64	100,93	101,30	105,98	97,07	103,59
DP	0,55	0,42	0,99	0,55	0,69	0,42
DPR (%)	0,51	0,42	0,98	0,52	0,71	0,41

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, é possível concluir que as amostras B, C, D e R foram aprovadas em todos os testes e ensaios realizados estando, portanto, aprovadas. As cápsulas manipuladas pela farmácia A foram reprovadas nos testes de desintegração e dissolução e as cápsulas da farmácia E, no teste de uniformidade de doses unitárias. Esses resultados indicam a necessidade de revisão dos procedimentos de manipulação, que envolvem análise de matéria-prima, processo de pesagem, mistura dos pós, processo de encapsulação e armazenamento de formulações magistrais, visando obter produtos com qualidade, garantindo a eficácia e segurança do tratamento.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRINO, N.; BARBISAN, E. Custo-eficácia e obesidade: estudo naturalístico randomizado comparando olanzapina e antipsicóticos convencionais no Brasil. **Revista Científica da AMECs**, v. 11, n. 2, p. 1-7, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº 67 de 08.10.2007**: boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007.

CHEN, J. et al. Determination of the active metabolite of sibutramine by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 785, n. 2, p. 197-203, 2002.

CLAUDINO, A. M.; ZANELLA, M. T. **Guia de transtornos alimentares e obesidade**. São Paulo: Manole, 2005, p. 239.

CRUZ, A. P. T.; FOPPA, P. O.; RODRIGUES, T. M. Estudo comparativo dos perfis de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida(HCTZ) comercializadas no Brasil. **Revista de Ciências da Saúde**, v. 24, p. 19-27, 2005.

DIEFENBACH, I. C. F. **Sibutramina**: validação de metodologia e avaliação biofarmacotécnica. 109f, 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2007.

DIEFENBACH I. C. F. et al. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para o doseamento de sibutramina em cápsulas. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 612-617, 2008.

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

_____. 4. ed. Fascículo 1. São Paulo: Atneneu, 1996.

FERRAZ, H. G. et al. Avaliação da eficiência de cápsulas gastroresistentes obtidas por processo artesanal. **Revista Racine**, v. 8, p. 58-62, 1998.

GIANOTTO, E. A. S. et al. Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, p. 727-733, 2008.

GONZALEZ, M. S. et al. Estudio comparativo de disolución de comprimidos de clorhidrato de propranolol. **Revista Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**. v. 31, n. 2, p.79-83, 1995.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

PALUDETTI, L. A. Controle de qualidade de cápsulas: apenas o peso médio é suficiente? **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 7, n. 5, p. 234-235, 2005.

STORPIRTS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos, aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 31, n. 2, p. 63, 1995.

THE MERCK index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13. ed. NJ: Whitehouse Station. CD-ROM, 2001.

YUKSEL, N.; KANI, A. E; BAYKARA, T. Comparacion of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. **Int. J. Pharmac.** v. 209, p. 57-67, 2000.