



## Avaliação da qualidade de cápsulas de losartana potássica manipuladas no município de Lagarto-SE

Evaluation of the quality of losartan potassic capsules manipulated in Lagarto-SE

C. M. L. Silva<sup>1</sup>; B. S. Lima<sup>2</sup>; E. S. Cruz<sup>1</sup>; I. G. Matos<sup>1</sup>; V. M. Andrade<sup>2</sup>; Y. M. B. G. Carvalho<sup>2</sup>; C. M. Lima<sup>1</sup>; M. R. Serafini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, 49400-000, Lagarto-Sergipe, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, 49000-000, São Cristóvão-Sergipe, Brasil

\*maiserafini@hotmail.com

(Recebido em 20 de maio de 2018; aceito em 31 de julho de 2018)

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial. Um dos mecanismos para controle da HAS é por meio do bloqueio dos receptores de angiotensina II (AII). A losartana potássica (LP), exemplo clássico de antagonistas dos receptores do subtipo AT1, é um dos fármacos mais utilizados para o tratamento da HAS. As formulações obtidas em farmácias magistrais devem apresentar qualidade suficiente para garantir a eficácia do tratamento e segurança do paciente. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas de LP manipuladas em três diferentes farmácias de Lagarto – SE. As cápsulas de LP (50 mg) foram obtidas em três diferentes farmácias (A, B e C) e os ensaios realizados foram: determinação de peso médio, desintegração e dissolução. Todas as cápsulas manipuladas foram aprovadas nos ensaios realizados, com exceção das cápsulas da farmácia B que foram reprovadas no teste de peso médio. Dessa forma, os resultados garantem uma boa credibilidade as farmácias magistrais, uma vez que, a maioria das amostras foram aprovadas de acordo com os critérios determinados pela farmacopeia brasileira ou pela referência adotada em determinada análise.

Palavras-chave: Losartana potássica; Controle de qualidade; Farmácia magistral

Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a multifactorial clinical condition characterized by elevated and sustained blood pressure levels. One of the mechanisms to control hypertension is by blocking angiotensin II (AII) receptors. Losartan potassium (LP), a classic example of AT 1 subtype receptor antagonists, is one of the most widely used drugs for the treatment of SAH. Formulations obtained from manipulation pharmacies should be of sufficient quality to ensure the efficacy of the patient's treatment and safety. In view of the above, the objective of this work was to evaluate the quality of LP capsules handled in three different Lagarto-SE pharmacies. LP capsules (50 mg) were obtained from three different pharmacies (A, B and C) and the tests performed were: determination of mean weight, disintegration and dissolution. All capsules handled were approved in the performed tests, with exception of pharmacy B capsules, which were disapproved in the mean weight test. In this way, the results guarantee a good credibility to the manipulation pharmacies, since, the majority of the samples were approved according to the criteria determined by the Brazilian pharmacopoeia or by the reference adopted in the analysis.

Keywords: Antihypertensive; Quality control; Manipulation pharmacy

### 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos ( $\geq 140$  e/ou  $90$  mmHg) [1]. Frequentemente, associa-se à distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, tais como: dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes mellitus [1]. No Brasil, a HAS atinge 32,5% dos indivíduos adultos, 60% dos idosos e assim, contribui direta ou indiretamente para 50% das mortes ocasionadas por doença cardiovascular [2].

O tratamento da HAS tem como finalidade a redução da morbidade e da mortalidade provocadas por doenças cardiovasculares [3]. Os anti-hipertensivos são fármacos que atuam na redução da pressão arterial (PA) e são divididos em: diuréticos, bloqueadores adrenérgicos,

inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), antagonista do receptor AT1 da angiotensina II (AII), bloqueadores dos canais de cálcio e vasodilatadores diretos [3]. Além do uso de medicamentos, um estilo de vida saudável também é necessário para a redução dos níveis pressóricos, contribuindo para a prevenção de doenças relacionadas com o sistema cardiovascular [3,4].

Dentre os fármacos utilizados para o tratamento e/ou controle da HAS, destaca-se a losartana potássica (LP). A LP ( $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ ; 461,00 g/mol; 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il) [1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol; Figura 1), apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco, solúvel em água e etanol [4]. Pertence à classe dos antagonistas dos receptores da angiotensina e é administrada pela via oral. Sua principal ação é devido ao bloqueio dos receptores tipo I (AT1) da AII, resultando na inibição da vasoconstrição e diminuição da síntese de aldosterona inibindo a elevação da pressão arterial [4,5].

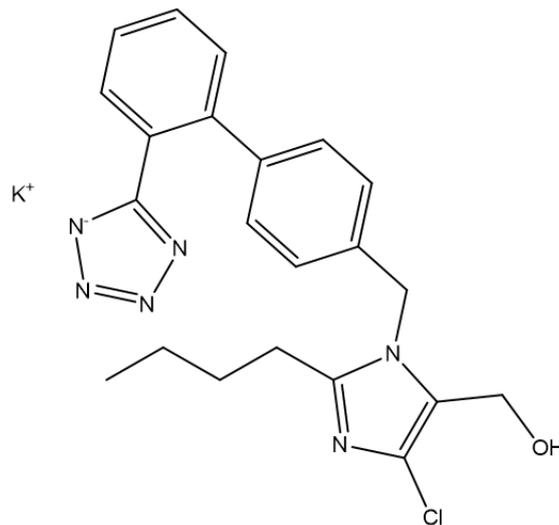


Figura 1: Fórmula estrutural da LP. Fonte: Desenhada no ChemDraw Ultra® software version 12.0.

A possibilidade de adquirir medicamentos com menor custo tem levado pacientes acometidos por diversas enfermidades a procurarem farmácias magistrais ou de manipulação [6]. A manipulação, principalmente de cápsulas, permite a aquisição de medicamentos com um custo inferior aos medicamentos industrializados, além de dosagens personalizadas e a oportunidade de manipular medicamentos não existentes no mercado farmacêutico [6,7]. Porém, apesar das inúmeras vantagens dos medicamentos manipulados, essa área farmacêutica apresenta alguns obstáculos que limitam seu crescimento, sendo que o principal, é a falta de credibilidade de determinados produtos manipulados, devido a suposta ausência de um rígido controle de qualidade [8].

Dessa forma, torna-se necessário o exercício efetivo do controle de qualidade através de avaliações qualitativas e quantitativas que devem ser realizadas para garantir a qualidade da produção em todas as etapas, desde a aquisição da matéria-prima até o produto final, a fim de obter um produto com qualidade, eficácia e segurança. Tratando-se de cápsulas, dentre os ensaios que podem ser realizados, destacam-se o teste de peso médio, desintegração e dissolução [9]. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade das cápsulas de LP manipuladas em três diferentes farmácias no município de Lagarto - SE.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Material

Cápsulas de LP (50 mg) foram manipuladas em três diferentes farmácias de manipulação do município de Lagarto - SE, identificadas de forma aleatória pelas letras A, B e C. Losartana Potássica foi utilizada para o preparo de solução padrão e obtenção da curva de calibração. Acetonitrila (*HPLC grade*, Honeywell®, Muskegon, EUA) e água ultrapura (*Milli-Q system*, Millipore®, Bedford, MA, EUA) foram utilizadas como fase móvel para procedimentos analíticos. Água ultrapura foi empregada como meio de desintegração e tampão fosfato (Sigma-Aldrich®, Darmstadt, Alemanha) como meio de dissolução.

### 2.2. Obtenção das amostras

Inicialmente, realizou-se uma entrevista com os responsáveis técnicos de três farmácias de manipulação do município de Lagarto - SE. Após a entrevista, obteve-se a conclusão que os medicamentos manipulados em maior quantidade nessas farmácias são dispensados na forma farmacêutica de cápsulas duras. Em relação a classe dos anti-hipertensivos, destaca-se a LP. Dessa forma, cápsulas de LP (50 mg) foram utilizadas para a realização dos ensaios de qualidade. Foram adquiridas cápsulas de LP das três farmácias magistrais, as quais receberam a denominação aleatória de farmácias A, B e C. Os ensaios realizados foram: determinação do peso médio, desintegração e dissolução. Os testes foram realizados de acordo com os parâmetros preconizados pela 5ª edição da Farmacopeia Brasileira [5].

### 2.3. Determinação do peso médio

Para a realização do ensaio, 20 unidades de cápsulas de LP das farmácias A, B e C foram pesadas individualmente em uma balança analítica (Shimadzu®, modelo ATX 224). O conteúdo de cada cápsula foi removido, e em seguida, foram limpas e pesadas novamente. Para determinar o peso do conteúdo de cada cápsula foi necessário fazer a diferença do peso entre a cápsula cheia e vazia [5]. O peso médio das amostras foi calculado de acordo com a equação 1.

$$PM = \frac{\sum \text{peso individual de cada cápsula}}{n} \quad \text{Eq(1)}$$

Onde: “PM” é o peso médio e “n” é o número de unidades pesadas.

### 2.4. Teste de desintegração

O teste foi realizado em um desintegrador Nova Ética® (modelo 301AC/06 AUT IND). Os experimentos foram realizados com 18 amostras diferentes obtidas nas farmácias A, B e C, ou seja, 6 cápsulas de LP de cada farmácia. Uma cápsula foi colocada em cada um dos seis tubos de três diferentes cestas do desintegrador. O meio de desintegração utilizado foi água ultrapura, mantida na temperatura de  $37 \pm 1$  °C. Para avaliar a desintegração, realizou-se uma análise visual das cápsulas, uma vez que, elas devem desintegrar-se por completo em um tempo máximo de 45 minutos [5].

### 2.5. Teste de dissolução

O perfil de dissolução das cápsulas de LP foi determinado utilizando um dissolutor Nova Ética® (modelo 299/ATTS). O ensaio foi realizado de acordo com adaptação da metodologia utilizada por Bonfilio e colaboradores (2010), pois não há monografia oficial para o ensaio de dissolução de LP na forma farmacêutica de cápsulas na farmacopeia brasileira. De acordo com esse estudo, para a dissolução da LP em cápsulas o meio de dissolução utilizado deve ser 900 mL de tampão fosfato (pH 6,8) mantidos em temperatura de  $37 \pm 1$  °C. As cápsulas de LP foram transferidas para cestas metálicas (aparato tipo 1 do teste de dissolução), as quais, foram agitadas com auxílio de hastes com velocidade de 50 rpm [10]. Alíquotas de 2 mL foram coletadas após 0, 5, 10, 15, 25 e 30 minutos, repondo o mesmo volume de meio a cada alíquota retirada. O experimento foi realizado em triplicata (n=3). Após o ensaio, as amostras foram diluídas em

acetoneitrila, filtradas em filtros de membrana PTFE de 0,45  $\mu\text{m}$  e analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

#### 2.6. Análises da LP por CLAE

As análises cromatográficas foram realizadas com uma solução estoque de LP diluída em acetoneitrila na concentração de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Essa solução foi submetida à banho de ultrassom durante 20 minutos e filtrada em filtros de membrana PTFE de 0,45  $\mu\text{m}$  antes das análises por CLAE. O método analítico para quantificação da LP por CLAE foi adaptado da metodologia descrita por Bonfilio e colaboradores (2010) [10]. As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo líquido Shimadzu®, com uma coluna analítica ShimPack® C18 de 150 x 4,6 mm (5  $\mu\text{m}$  tamanho de partícula). Como fase móvel, foi empregado um sistema isocrático de eluição, constituído de acetoneitrila/água ultrapura na proporção de 35:65 (v/v), durante 10 minutos de análise. O fluxo da fase móvel foi de 1 mL/min e o volume de injeção da amostra de 20  $\mu\text{L}$ . Para obtenção dos cromatogramas, o comprimento de onda utilizado para a detecção da LP foi de 254 nm. Para determinar a quantidade de LP liberada em cada intervalo de tempo no experimento de perfil de dissolução foi preparada uma curva de calibração em 5 concentrações diferentes: 10, 15, 25, 50 e 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . As análises foram realizadas em triplicata (n=3).

#### 2.7. Análise estatística

Os resultados das análises obtidos com os ensaios citados, serão expressos de acordo com a média e o desvio padrão. Esses parâmetros e os gráficos serão determinados com a utilização do software Microsoft Office Excel® (2016).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Peso médio

A determinação de peso médio tem como objetivo demonstrar a homogeneidade de peso do conteúdo por unidade do lote e constitui uma ferramenta essencial para o controle de qualidade das formulações preparadas em farmácias de manipulação, podendo indicar ineficiência do processo de pesagem e enchimento [5,11]. Os resultados da determinação do peso médio das cápsulas de LP das farmácias A, B e C estão apresentados na tabela 1. Segundo a Farmacopeia Brasileira, a variação de peso aceitável para cápsulas duras contendo peso médio inferior a 300 mg é de  $\pm 10\%$ . Além disso, não é permitido mais do que duas unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas [5].

De acordo com a Tabela 1, o peso médio das capsulas manipuladas nas farmácias A, B e C foram 0,092 g (92 mg), 0,130 g (130 mg) e 0,180 g (180 mg), respectivamente. Como o peso médio foi menor que 300 mg para todas as cápsulas obtidas nas diferentes farmácias, o limite de variação superior e inferior foi de  $\pm 10\%$ . Os limites inferior e superior das cápsulas manipuladas na farmácia A foram 0,083 – 0,101 g; na farmácia B 0,117 – 0,143 g e na farmácia C 0,097 – 0,119 g. As amostras da farmácia A foram aprovadas, apresentando duas unidades fora dos limites especificados pela farmacopeia (uma abaixo e outra acima). As amostras da farmácia B foram reprovadas no teste de peso médio, apresentando quatro unidades fora dos limites especificados (uma abaixo e três acima). Por fim, as amostras da farmácia C foram aprovadas, apresentando todas unidades dentro dos limites especificados.

É importante ressaltar que as cápsulas obtidas nas farmácias magistrais devem conter uma homogeneidade da quantidade de fármaco em todas unidades manipuladas pois uma dosagem abaixo ou acima dos limites instituídos poderá provocar efeitos indesejados nos pacientes, tais como: tonturas, cefaléia e reações de hipersensibilidade na pele [3]. As capsulas de LP obtidas nas farmácias A e C foram aprovadas no teste de peso médio, indicando que o processo de encapsulação foi realizado corretamente, demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas analisadas. Dessa forma, apresentam-se adequadas para administração. Em relação as cápsulas da farmácia B, torna-se necessário repetir o teste com novas cápsulas manipuladas, a fim de comprovar os resultados obtidos.

Tabela 1: Resultados da determinação do peso médio de cápsulas de LP (50 mg).

	<b>Farmácia A</b>	<b>Farmácia B</b>	<b>Farmácia C</b>
<b>Amostras</b>	<b>Peso (g)</b>	<b>Peso (g)</b>	<b>Peso (g)</b>
<b>1</b>	0,097	0,140	0,113
<b>2</b>	0,091	0,107	0,111
<b>3</b>	0,078	0,146	0,107
<b>4</b>	0,092	0,139	0,114
<b>5</b>	0,092	0,127	0,101
<b>6</b>	0,091	0,146	0,114
<b>7</b>	0,094	0,137	0,110
<b>8</b>	0,094	0,123	0,101
<b>9</b>	0,094	0,123	0,107
<b>10</b>	0,090	0,134	0,108
<b>11</b>	0,090	0,115	0,103
<b>12</b>	0,089	0,127	0,108
<b>13</b>	0,096	0,129	0,116
<b>14</b>	0,085	0,134	0,105
<b>15</b>	0,095	0,129	0,109
<b>16</b>	0,097	0,151	0,113
<b>17</b>	0,089	0,129	0,100
<b>18</b>	0,111	0,124	0,106
<b>19</b>	0,096	0,134	0,109
<b>20</b>	0,092	0,130	0,119
<b>Peso Médio (n=20)</b>	0,092	0,130	0,108
<b>Desvio Padrão (n=20)</b>	0,0061	0,0105	0,0051

### 3.2. Teste de desintegração

O ensaio de desintegração permite avaliar o estado no qual nenhum resíduo da cápsula, salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas, insolúveis de consistência mole, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. A 5ª edição da Farmacopeia Brasileira (2010) descreve as especificações para o teste de desintegração de cápsulas, preconizando que o tempo máximo permitido para a total desintegração é de 45 minutos [5]. As amostras das farmácias A, B e C apresentaram tempo de desintegração de 3 minutos e 35 segundos, 3 minutos e 47 segundos e 3 minutos e 52 segundos, respectivamente. De acordo com esses resultados, as cápsulas de LP das farmácias A, B e C cumpriram com as especificações determinadas e dessa forma foram consideradas aprovadas. É importante ressaltar que se o teste de desintegração não cumprir o limite especificado, pode retardar a liberação e absorção do fármaco no organismo e dessa forma, compromete a eficácia terapêutica da formulação.

### 3.3. Análises por CLAE

A Figura 2 mostra o cromatograma da LP obtido por CLAE no comprimento de onda de 254 nm. O pico da LP apresentou um tempo de retenção de 2,8 minutos. Com esses resultados podemos concluir que a adaptação do método de Bonfilio e colaboradores (2010) [10] foi adequada, uma vez que, o pico cromatográfico da LP apresentou boa resolução. O tempo de análise também foi adequado pois a LP foi detectada em um tempo de retenção inferior a 10 minutos. Para a quantificação da LP no experimento de dissolução foi preparada uma curva de calibração na faixa de concentração de 10 – 100 µg/mL. A curva apresentou coeficiente de correlação (r) de 0,9992 e a equação de regressão  $y = 11869x - 56478$  (Figura 3).

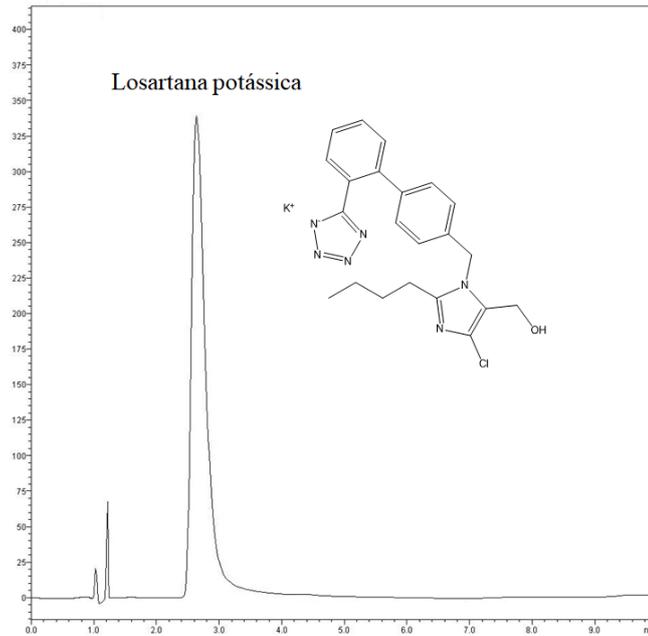


Figura 2: Cromatograma da LP obtida por CLAE (254 nm).

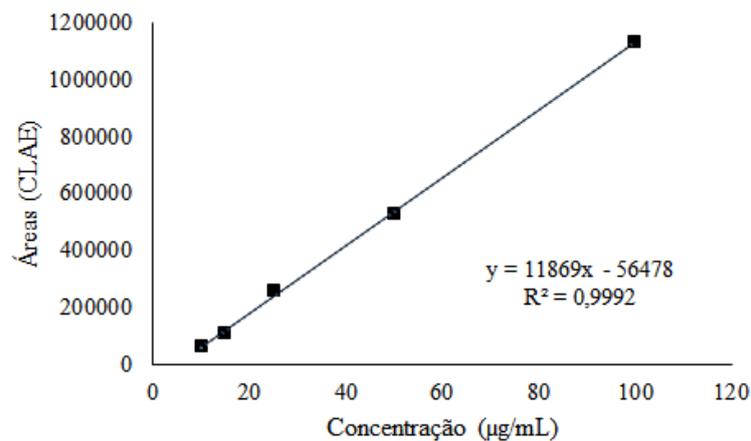


Figura 3: Curva de calibração da LP obtida por CLAE na faixa de concentração de 10 – 100  $\mu\text{g/mL}$ .

#### 3.4. Perfil de Dissolução

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, dissolução ou solubilização em condições fisiológicas e também, da sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. O ensaio de dissolução in vitro pode ser relevante para a previsão do comportamento in vivo da formulação, garantir a qualidade lote à lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento após determinadas alterações, evitando problemas quanto à biodisponibilidade [11,12].

De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) elaborado por Amidon e colaboradores (1995), os fármacos são divididos em quatro classes, tendo como base a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos. Classe I: alta solubilidade e alta permeabilidade; Classe II: baixa solubilidade e alta permeabilidade; Classe III: alta solubilidade e baixa permeabilidade e Classe IV: baixa solubilidade e baixa permeabilidade. A LP é um fármaco que se enquadra dentro dos critérios determinados pela classe III [13,14].

O teste de dissolução foi realizado para determinar a quantidade do fármaco solubilizado e liberado no meio de dissolução, a partir da forma farmacêutica cápsula. Utilizou-se uma metodologia adaptada do estudo realizado por Bonfilio e colaboradores (2010) [10], por não existir monografia oficial para o ensaio de dissolução da LP em cápsulas na farmacopeia brasileira. De acordo com Bonfilio e colaboradores, o *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda que os fármacos pertencentes as classes I e III do SCB, por apresentar alta solubilidade e rápida dissolução, apresentem uma dissolução de 85% em até 60 minutos. Portanto, 30 minutos pode ser considerado um tempo satisfatório para avaliar o tempo de liberação da LP em cápsulas. Dessa forma, foi adotado com critério de aceitação, uma taxa de dissolução de 85% em 30 minutos de experimento [10,15].

Figura 4 demonstra o perfil de dissolução das cápsulas de LP manipuladas nas farmácias A, B e C. As cápsulas manipuladas em todas as farmácias foram aprovadas em relação ao perfil de dissolução, pois foi liberado uma quantidade > 85% em 30 minutos de ensaio. As cápsulas da farmácia A apresentaram uma dissolução de 87,09% em 30 minutos, a farmácia B 85,06% e a farmácia C 91,25%. Esses resultados indicam que as cápsulas manipuladas estão aptas a liberar o princípio ativo em quantidade ideal e em intervalo de tempo adequado para realizar o efeito farmacológico necessário.

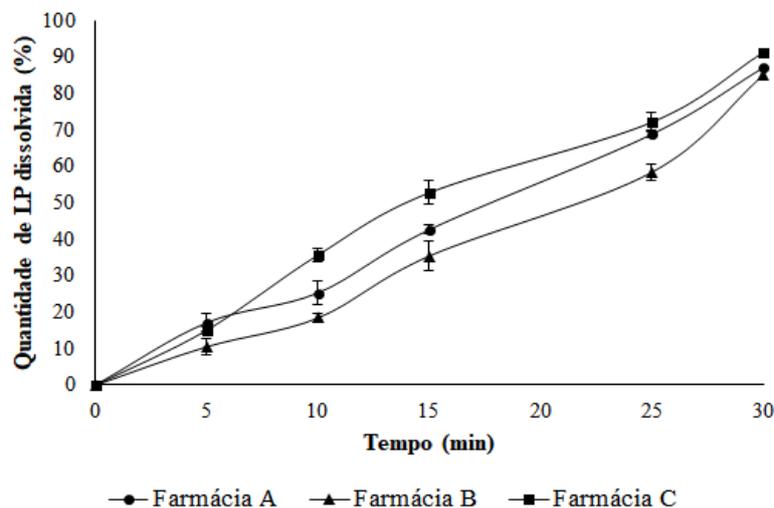


Figura 4: Perfil de dissolução das cápsulas de LP manipuladas nas farmácias A, B e C. Os resultados foram expressos de acordo com a média e o desvio padrão ( $n=3$ ) das análises.

#### 4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos demonstraram que a maioria dos testes de controle de qualidade realizados com as amostras de cápsulas manipuladas foram adequados com a farmacopeia brasileira ou com a referência que foi adotada para determinado ensaio. Dessa forma, garante uma certa credibilidade as farmácias magistrais, as quais, estão realizando os procedimentos de manipulação de fármacos de maneira adequada. No entanto, torna-se necessário a repetição desses testes, principalmente com os quais não foram considerados aprovados, para comprovar se está ocorrendo a presença de erros por parte da farmácia nos processos de manipulação, tais como: análise da matéria-prima, processo de pesagem, mistura dos pós, processo de encapsulação e armazenamento das formulações.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nobre F, Coelho EB, Lopes PC, Geleilete TJM. Hipertensão arterial sistêmica primária. *Medicina* (Ribeirão Preto. Online). 2013;46(3):17, doi:10.11606/issn.2176-7262.v46i3p256-272.

2. Malachias M, Póvoa R, Nogueira A, Souza D, Costa L, Magalhães M. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 3 - Clinical and Complementary Assessment. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:14-7, doi:/10.5935/abc.20160153.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 supl.1):1-51.
4. Gonçalves LV, Dutra MA, Souza BS et al. Comparação da resposta terapêutica diante da administração dos medicamentos captopril e losartana potássica em paciente com hipertensão – relato e estudo de caso clínico farmacológico. *Rev Enciclopédia Biosfera.* 2012;8(14):1526-1536.
5. Brasil, 2010. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RDC nº49/2010. Fica aprovada a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, constituída de Volume 1 – Métodos Gerais e textos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder executivo, Brasília, DF, 24 de novembro de 2010.*
6. Fachina F, Abelan US. Uso e aceitação de medicamentos magistrais em pacientes atendidos nas Clínicas Integradas - UNIRP de São José do Rio Preto, SP. *Rev Bras Farm.* 2012;93(2):167-172.
7. Bernardes MLP, Mueller A, Gebara KS. Desenvolvimento e controle de qualidade de cápsulas contendo Captopril 25 mg. *Interbio.* 2010;4(1):15-21.
8. Zarbielli MG, Macedo S, Mendes AL. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). *Infarma.* 2008;19(1/2):17-23.
9. Royo, VA, Saldanha KLA, Xavier MP, Freitas RF, Menezes EV. Análise do medicamento losartana potássica manipulado em farmácias de Montes Claros, MG. *Infarma.* 2014;26:229-232.
10. Bonfilio R, Mendonça TF, Pereira GR, Araújo MBd, Tarley CRT. Losartan potassium dissolution test for drug release evaluation in pharmaceutical capsules using HPLC and UV spectrophotometry. *Química Nova.* 2010;33:377-83, doi:/10.1590/S0100-40422010000200026.
11. Defávári MAS, Laporta LV, Santos MR *et al.* Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. *Disc Scientia.* 2012;13(1):71-83.
12. Dias ILT, Zanotti AC, Crevelin CA. Desenvolvimento tecnológico de cápsulas contendo paracetamol granulado. *Rev Eletr Farm.* 2012;59(4):1-19.
13. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research.* 1995;12(3):413-20.
14. Arrunatégui LB. Avaliação biofarmacêutica do diazepam visando subsidiar discussão sobre bioisenção; 2013. 102f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Ouro Preto.
15. United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Guidance for Industry, Rockville; 1997.