

**UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO**

**CAREN CRISTINA BISSI CAPARROZ  
MARIANA APARECIDA DE MATTOS VERNINI**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE EXCIPIENTES NO  
PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE  
DIPIRONA**

BAURU  
2010

**CAREN CRISTINA BISSI CAPARROZ  
MARIANA APARECIDA DE MATTOS VERNINI**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE EXCIPIENTES NO  
PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE  
DIPIRONA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro de Ciências  
Biológicas como parte dos  
requisitos para obtenção do título  
de Farmacêutico sob orientação do  
Prof. Fernando Tozze Alves Neves.

BAURU  
2010

V537a

Vernini, Mariana Aparecida de Mattos

Avaliação do efeito de excipientes no perfil de dissolução de comprimidos de Dipirona / Mariana Aparecida de Mattos Vernini, Caren Cristina Bissi Caparroz -- 2010.

45f. : il.

Orientador: Prof. Esp. Fernando Tozze Alves Neves.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Sagrado Coração - Bauru - SP.

1. Dipirona. 2. Excipientes. 3. Dissolução. 4. Desintegração.  
I. Caparroz, Caren Cristina Bissi. II. Neves, Fernando Tozze Alves. III. Título.

**CAREN CRISTINA BISSI CAPARROZ  
MARIANA APARECIDA DE MATTOS VERNINI**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE EXCIPIENTES NO PERFIL DE  
DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE DAPIRONA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Biológicas, como parte dos requisitos para obtenção do título de Farmacêutico / Bioquímico, sob orientação do Prof<sup>o</sup> Fernando Tozze Alves Neves.

Banca examinadora:

---

Especialista Fernando Tozze Alves Neves  
Professor - Universidade Sagrado Coração

---

Especialista Karina Ruiz  
Farmácia Véritas - Fundação Véritas

---

Especialista Tatiana Alonso Lunardi Casoto  
Lab. Análises de Alimentos - Fundação Véritas

Bauru, 07 de dezembro de 2010.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos, primeiramente, a Deus pelo dom da vida e estar ao nosso lado em todos os momentos.

Aos nossos pais, que não mediram esforços para que chegássemos até o fim desta graduação.

A Todos os nossos amigos, pelo convívio, pelo apoio, e pela amizade em todos os momentos.

Aos nossos namorados, pelo incentivo, compreensão, pela força e apoio que nos deram.

Ao professor e orientador Fernando Tozze Alves Neves por sua disponibilização de tempo, apoio e dedicação, e a todos os professores que contribuíram para a nossa formação.

Às farmacêuticas Karina Ruiz e Tatiana Alonso Lunardi Casoto pela disposição em serem nossas paraceristas.

Às funcionárias dos Laboratórios de Medicamentos e de Alimentos, Marli e Rosa, pelo incentivo e paciência.

E por fim a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“Sem a convicção de uma harmonia íntima do universo, não poderia haver ciência. Esta convicção é, e continuará a ser, a base de toda criação científica. Em toda a extensão de nossos esforços, nas lutas dramáticas entre as velhas e as novas concepções, entrevemos ânsia eterna de compreensão, a intuição inabalável na harmonia universal, que se robustece a própria multiplicidade de obstáculos que se oferecem ao nosso entendimento”.

Albert Einstein

## RESUMO

A dipirona é um derivado pirazolínico, caracterizada como um pó cristalino, de coloração branca, sendo solúvel em água e álcool, com ação farmacológica analgésica e antipirética. É comercializada na forma sódica, em várias formas farmacêuticas como, por exemplo, solução oral, injetáveis, comprimidos e supositórios. Além da ação analgésica, também apresenta ação antipirética, sendo considerado um dos antipiréticos mais utilizados pela população, comercializada pelo nome referência de Novalgina<sup>®</sup>. Atualmente existem muitos medicamentos a base de dipirona como monofármaco e outros que possuem a dipirona em associações com diversas aplicações na prática terapêutica. Tais medicamentos são encontrados em diversas formas comerciais como referência, genérico e similares. De modo geral, a aplicação terapêutica destes três tipos de medicamentos a base de dipirona sódica é a mesma, diferindo somente pelos tipos e quantidades de excipientes utilizados na formulação, assim como variações no processo de obtenção da forma farmacêutica final. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de diferentes tipos e quantidades excipientes presente na formulação de seis tipos de comprimidos (A, B, C, D, E, e F) de dipirona na concentração de 500 mg no perfil de dissolução e tempo de desintegração, conforme procedimentos descritos na Farmacopéia Brasileira IV edição (FB IV) (1988/2009). A partir dos resultados obtidos verificou-se que apenas a formulação B atingiu mais de 70% de dissolução, conforme estabelecido pela FB IV (1988-2009). Em relação ao tempo de desintegração, todas as formulações (A, B, C, D, E e F) se desintegraram em menos de 30 minutos, conforme estabelecido pela FB IV (1988-2009). Deste modo concluímos que na formulação B, a combinação das quantidades de lactose (13,3%) e gelatina (0,84%) propiciou uma melhor dissolução do princípio ativo conforme o procedimento proposto. Embora diferentes medicamentos disponíveis no mercado apresentem os mesmos princípios ativos, nas mesmas concentrações e formas farmacêuticas, a determinação dos parâmetros das quantidades e tipos de excipientes, assim como o método produtivo de obtenção das formas farmacêuticas, caracteriza-se como um dos fatores limitantes dos processos de desintegração e dissolução de formas farmacêuticas sólidas como os comprimidos.

**Palavras-chaves:** Dipirona.Excipientes.Dissolução.Desintegração.

## ABSTRACT

Metamizole is a derivative of pyrazole characterized as a crystalline powder, white color, been soluble in alcohol and water, with analgesic and antipyretic pharmacological action. It is marketed in sodium form, with various pharmaceuticals forms such as oral solution, injectables, tablets and suppositories. Besides the analgesic action, also presents antipyretic action, been considered one of the most widely used antipyretic for population, marketed under the reference name of Novalgina<sup>®</sup>. Currently there are many medications based on metamizole as a monodrug and others that have metamizole in associations with several applications in therapeutic practice. Such drugs are found in various commercial forms as reference, generic and similar. Usually, the therapeutic application of these three types of medications based on metamizole is the same, differing only by the types and quantities of excipients used in the formulation, as well as variations in the process for achievement of final pharmaceutical form. Thus, the objective was to evaluate the effect of different types and quantities excipients components of six metamizole 500 mg formulation types of tablets (A, B, C, D, E and F) in dissolution profile and disintegration time according to procedures described in the Brazilian Pharmacopoeia IV edition (FB IV) (1988/2009). The results obtained showed that just the B formulation reached over 70% of dissolution, as required by FB IV (1988/2009). Regarding the disintegration time, all formulations (A, B, C, D, E and F) disintegrated in less than 30 minutes as established by FB IV (1988/2009). Thus we conclude that in B formulation, the combination of lactose (13.3%) and gelatin (0.84%) amounts led to a better dissolution of the principle active as the proposed procedure. Although different drugs on the market have the same active in the same concentrations and pharmaceutical forms, the parameters determination of amounts and types of excipients, as well as the productive method for obtainment the pharmaceutical form, characterized as one of restricting factors to disintegration and dissolution processes of pharmaceutical forms as tablets.

**Keywords:** Metamizole.Excipients.Dissolution.Disintegration.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1:</b> Estrutura Química da Dipirona.....	11
<b>Figura 2:</b> Seqüência de produção de comprimidos em compressora excêntrica.....	14
<b>Figura 3:</b> Esquema simplificado do processo de granulação via úmida.....	15
<b>Figura 4:</b> Processos que ocorrem após a administração de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata.....	17

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

<b>Tabela 1:</b> Formulação de Comprimidos de Dipirona.....	27
<b>Tabela 2:</b> Resultados do Perfil de Dissolução.....	30
<b>Tabela 3:</b> Resultados do Tempo de Desintegração.....	33
<b>Gráfico 1:</b> % Perfil de Dissolução das Formulações A, B, C, D, E e F de Dipirona 500 mg.....	32

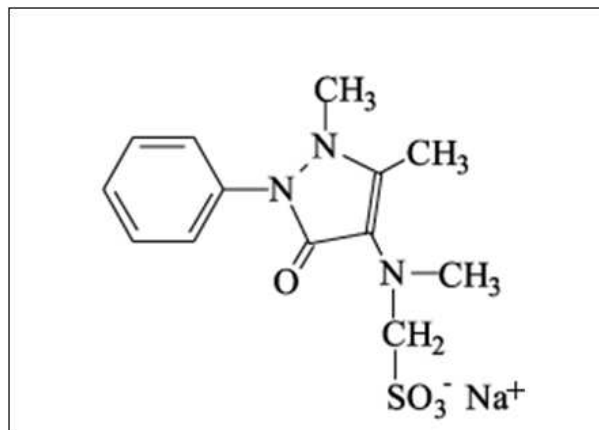
## Sumário

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DE LITERATURA .....	11
1.1 DIPIRONA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS .....	11
1.2 CARACTERÍSTICAS DOS COMPRIMIDOS .....	13
1.3 TESTE DE DISSOLUÇÃO.....	16
1.4 DESINTEGRAÇÃO.....	20
1.5 EXCIPIENTES .....	20
1.5.1 CARACTERÍSTICAS IDEAIS E FONTES DOS EXCIPIENTES.....	21
1.5.2 EXCIPIENTES DOS COMPRIMIDOS DE DIPIRONA .....	22
2 OBJETIVOS .....	25
2.1 OBJETIVO GERAL.....	25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
3. MATERIAL E MÉTODO .....	26
3.1MATERIAIS .....	26
3.2 MÉTODOS .....	26
3.2.1 PRODUÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE DIPIRONA 500 MG POR GRANULAÇÃO VIA ÚMIDA .....	26
3.2.2 PERFIL DE DISSOLUÇÃO E TESTE DE DESINTEGRAÇÃO.....	27
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	30
5 CONCLUSÃO .....	34
APÊNDICE.....	36
REFERÊNCIAS.....	43

## 1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 DIPIRONA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS

A dipirona sódica (FIGURA 1) é caracterizada como um pó cristalino, de coloração branca, sendo solúvel em água e álcool, cuja ação farmacológica é analgésica e antipirética. Este fármaco muito utilizado é rapidamente absorvido e metabolizado após a sua administração oral. A dipirona é um derivado 5-pirazolônico tendo na sua estrutura a presença de um grupo metanossulfônico (MARCOLINO; BONIFÁCIO, 2005).



**Figura 1:** Fórmula estrutural da dipirona sódica  
**Fonte:** PEREIRA, 2002.

Em 1921, o laboratório Hoechst obteve a dipirona, um derivado pirazolínico. Isso ocorreu devido à substituição de uma das metilas do grupo amino da 5-pirazolona por metilenosulfoxilato de sódio. Em seguida, o produto começou a ser comercializado com o nome de Novalgina, sendo um derivado pirazolínico muito utilizado no tratamento farmacológico da dor (SOUZA, 2005).

Esse medicamento é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo que sua metabolização é muito rápida e sua excreção se dá principalmente por via renal na forma livre ou metabolizada e conjugada com o ácido glicurônico ou sulfúrico. A dipirona é tão eficaz na febre reumática, quanto os salicilatos, sendo que suas doses são menores e possui a vantagem de não promover distúrbios gástricos (ZANINI; SEIZI, 1994).

Sua forma farmacêutica é comercializada na forma sódica, por exemplo, solução oral, injetável, comprimidos e supositórios. Mas a maior porcentagem de sua venda é realizada sem prescrição médica. Existem aproximadamente mais de 125 produtos com princípio ativo de dipirona, além de diversos outros que estão em associação a outras substâncias (MARCOLINO; BONIFÁCIO, 2005).

A dipirona é um analgésico não opióide e antipirético pertencente à classe dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES). É usado em diversos países da América do Sul e em países da Europa como Alemanha, Itália e Espanha. A dipirona provou ser um analgésico bastante eficaz, sendo que, quando administrado em doses equipotentes, seu efeito pode ser comparado a vários opióides como tramadol. Além do efeito analgésico, a dipirona também apresenta outros efeitos como antipirético e antiespasmódico sem o efeito anticolinérgico (MURARO; GATTO; POSSO, 2009).

Um estudo realizado na Unidade de Emergência de Riberão Preto sobre cefaléia mostrou que a dipirona aliviou a dor de aproximadamente 80% dos pacientes que entraram na emergência com sintomas de cefaléia. Houve um estudo retrospectivo e não uma avaliação formal da eficácia, mas teve uma ação analgésica promovida pela dipirona nesses pacientes. A dipirona é um medicamento barato, eficaz e seguro, mas é necessário estudos randomizados e adotar os critérios de melhora dos sintomas, para uma avaliação do seu verdadeiro papel no tratamento de cefaléia aguda (BIGAL; BORDINI, 1999).

Além da sua ação analgésica, ela também possui uma ação antipirética. Ela é considerada um dos antipiréticos mais utilizados pela população. Mas a sua administração algumas vezes é incorreta, tendo uma tendência a superdosagem. Esse fato ocorre devido à dipirona ser vendida sem prescrição médica, dessa maneira muitos pais acabam a utilizando sem consultar um médico e cometendo erros na dosagem. Já existem alguns estudos que associaram esse uso inadequado com aspectos socioeconômicos da população. Outro ponto relevante de muitas crianças febris fazer o uso de doses inadequadas de antipirético decorre, em partes, das diferentes apresentações comercializadas. Entretanto algumas das formas farmacêuticas têm concentrações distintas e os pais acabam se confundindo com a dosagem adequada para a administração (SUKIENNIK; HALPERN; MANICA, 2006).

A dipirona é um derivado da aminopirina que, por ter uma tendência a causar discrasias sanguíneas, não é mais utilizada em muitos países, como por exemplo, nos Estados Unidos, mas continua sendo muito utilizada no Brasil (SILVA, 2006). Segundo Zanini; Seizi (1994) o seu uso indiscriminado pode provocar a síndrome agranulocítica, estando relacionado principalmente à reação de hipersensibilidade. Essa agranulocitose pode ser fatal, entretanto alguns estudos mostram que a

incidência de agranulocitose em pacientes que usam a dipirona é baixa (SOUZA, 2005).

Além disso, o medicamento pode provocar púrpura, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, edema, tremores, náuseas, vômitos, hemorragias gastrointestinal, anúria e reações alérgicas como, por exemplo, asma e angioedema. Pode aumentar a hipoprotrombinemia. É necessário evitar o uso prolongado da dipirona, mas se isso ocorrer deve-se realizar exames hematológicos com freqüência, incluindo leucograma e contagem diferencial de leucócitos (SILVA, 2006).

A dipirona possui efeitos adversos significativos como hipotensão, rash cutâneo, urticária, necólise epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, diaforese, náuseas, vômitos e irritação gástrica. Podendo também causar algumas interações medicamentosas, como:

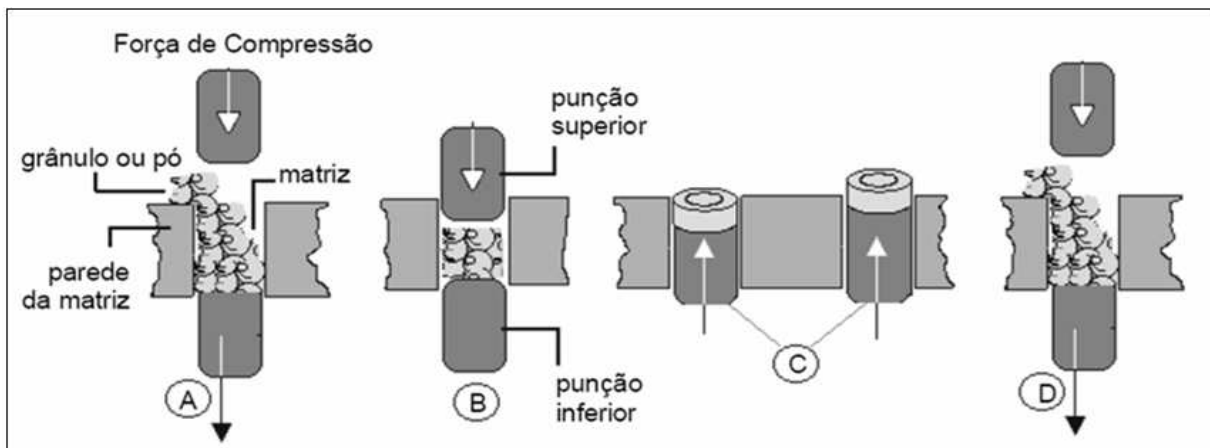
- Reduz o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico;
- Aumenta a concentração plasmática dos aminoglicosídeos;
- Aumenta a atividade e risco de sangramento de anticoagulantes;
- Aumenta o risco de toxicidade de ciclosporina;
- Aumenta o risco de toxicidade dos antidepressivos tricíclicos;
- Reduz efeito diurético e eficácia anti- hipertensiva de diuréticos tiazídicos;
- Aumenta o risco de hipoglicemias de sulfoniluréias (RENAME, 2008).

O mecanismo de ação não se encontra completamente investigado. Alguns dados indicam que a dipirona sódica e seu principal metabólito (4- N-metilaminoantipirina) possuem mecanismo de ação central e periférico combinados (Bula Medley).

## **1.2 CARACTERÍSTICAS DOS COMPRIMIDOS**

Os comprimidos podem ser caracterizados ou designados por uma série de especificações, que inclui o tamanho do diâmetro, a forma, a espessura, o peso, a dureza, o tempo de desintegração e as características de dissolução. O diâmetro e a forma dependem da matriz e dos compressores selecionados para a compressão do comprimido (FIGURA 2). Geralmente, os comprimidos têm a forma discóide, embora

possam ser ovais, oblongos, redondos, cilíndricos ou triangulares. Suas superfícies, superior e inferior podem ser achatadas, arredondadas, côncavas ou convexas em vários graus. Os compressores côncavos (usados para preparar comprimidos convexas), de acordo com a concavidade da taça, são referidos como de taça rasa, e padronizada e profunda. Os comprimidos podem ser classificados em metades ou em quadrantes para facilitar a quebra se for necessária uma dose menor. A superfície superior ou a inferior pode ter estampas em relevo ou entalhadas com um símbolo ou letras que servem como meio adicional de identificação da fonte dos comprimidos. Essas características juntamente com a cor dos comprimidos, tendem a torná-los distintos e identificáveis com o ingrediente ativo que contém (RUDNIC; SCHWARTZ, 2004).



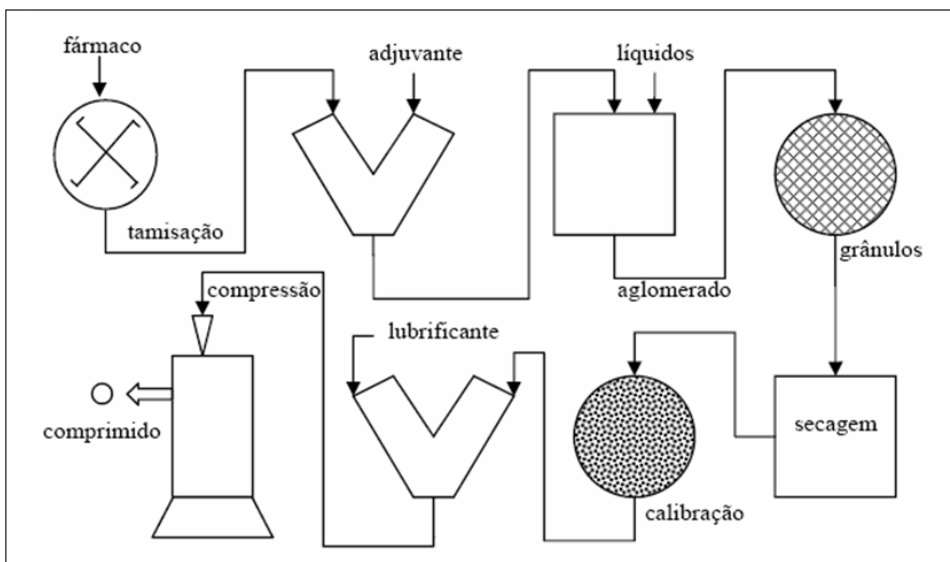
**Figura 2:** Seqüência de produção de comprimidos em compressora excêntrica.  
**Fonte:** PAULA; RIBEIRO (2001).

Outras especificações garantem ao fabricante que os comprimidos não variam de um lote de produção para o outro. No caso de novas formulações de comprimido, sua eficácia terapêutica é demonstrada através de estudos clínicos, e é o objetivo do fabricante reproduzir o mesmo comprimido com as mesmas características exatas dos comprimidos que foram usados na avaliação clínica da forma terapêutica. Portanto, do ponto de vista do controle, essas especificações são importantes por outras razões que não apenas a aparência física (RUDNIC; SCHWARTZ, 2004).

Os comprimidos constituem uma forma farmacêutica unitária que apresenta uma maior precisão de dose e uma variação mínima de conteúdo, além de apresentar um menor custo. Apresentam propriedades químicas, mecânicas e microbiológicas que permitem uma maior estabilidade comparativamente a qualquer

outra forma oral. Possuem inúmeras vantagens de utilização, como para um doente, os comprimidos são fáceis de usar, de transportar e são mais econômicos. Mas por outro lado existe a desvantagem dos comprimidos, que é ser de compressão mais difícil, mais complexa (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A produção de comprimidos dispõe de três técnicas gerais: granulação por via seca, granulação por via úmida e compressão direta (CD) (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995). A granulação por via seca consiste na mistura da substância ativa e os excipientes. Em seguida ocorre a pré-compressão. Depois desta etapa os pós serão granulados a seco e por fim a compressão dos comprimidos. Mas o método mais utilizado para a preparação de comprimidos é o método por via úmida (FIGURA 3). Esse processo ocorre primeiramente com a mistura do princípio ativo e dos excipientes. Em seguida essa mistura é umedecida com o líquido de granulação e misturado até formar uma massa, ou seja, os pós serão transformados em partículas maiores. Após este procedimento, essa massa é passada pela granulação. Posteriormente é realizada a secagem do granulado obtido e a sua calibração. E a última etapa ocorre o processo de compressão do granulado, obtendo o comprimido (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).



**Figura 3:** Esquema simplificado do processo de granulação via úmida.

**Fonte:** VENDRUSCOLO (2005).

O método de preparo e os ingredientes a serem acrescentados são selecionados para conferir as características físicas desejadas à formulação do comprimido, assim permitindo uma compressão rápida dos mesmos. Depois de



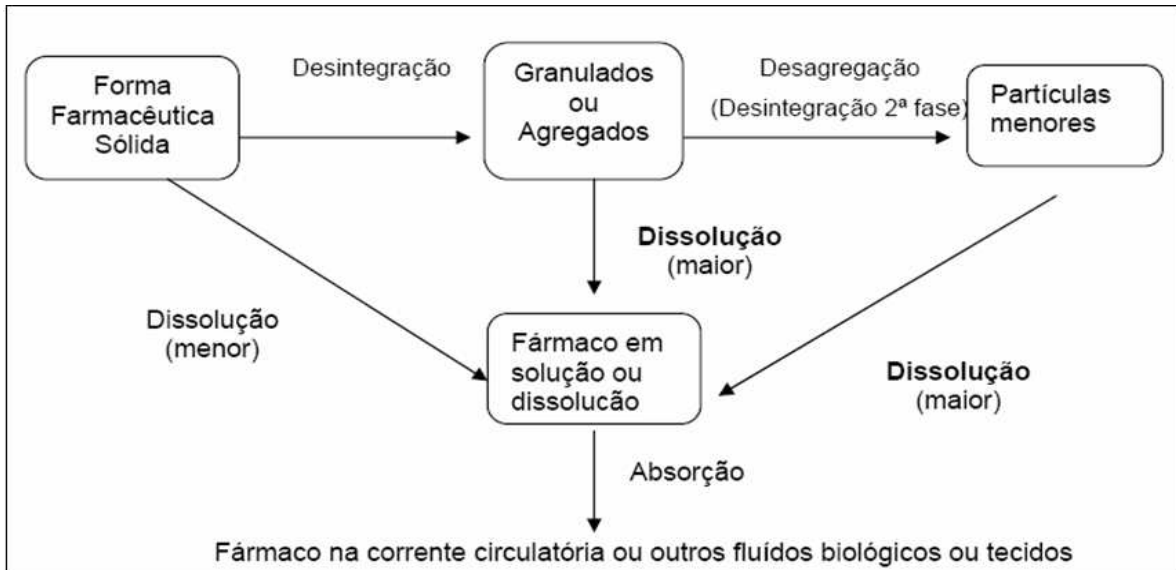
finalizados, os comprimidos devem apresentar alguns atributos adicionais, como por exemplo, aparência, resistência, capacidade de desintegração, características de dissolução apropriadas e uniformidade. Esses atributos também são influenciados tanto pelo método de preparo como pelos materiais presentes na formulação. Na formulação dos comprimidos deve-se saber o efeito dos excipientes e os métodos de preparo sobre a viabilidade dos princípios ativos e, portanto, sobre a eficácia terapêutica da forma farmacêutica (RUDNIC; SCHWARTZ, 2004).

Independente de como são produzidos, os comprimidos convencionais para administração oral contêm normalmente algumas classes de substâncias além dos princípios ativos com funções específicas para definir as características do produto final. Essas substâncias, presentes na formulação que não sejam substâncias ativas, são denominadas excipientes ou aditivos, e na sua maioria são utilizadas para muitas aplicações diferentes, sendo necessária uma total compressão sobre suas propriedades e limitações para que sejam usados de forma adequada na formulação (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; RUDNIC; SCHWARTZ, 2004).

### **1.3 TESTE DE DISSOLUÇÃO**

A dissolução é a desagregação de uma substância sólida em um líquido. Uma dissolução é dita completa quando o solvente, em proporção suficiente, é capaz de dissolver totalmente a substância. A dissolução resulta em uma única fase líquida homogênea, chamada dissolução. O líquido de dissolução é chamado solvente ou veículo, e a substância dissolvida, soluto (FERREIRA, 2008).

A liberação de um fármaco da forma farmacêutica sólida administrada por via oral pode ser o fator limitante da velocidade de absorção, e envolve três etapas fundamentais (figura 4). Primeiro ocorre a desintegração do medicamento, posteriormente a desagregação e, finalmente a dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas para que a absorção através da membrana celular seja realizada. Esses processos podem ocorrer simultaneamente, com a consequente liberação do fármaco da forma farmacêutica (SERRA; STORPIRTIS, 2007; AGUIAR, et. al. 2005).



**FIGURA 4** – Processos que ocorrem após a administração de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata.

Fonte: BAPTISTA, 2005.

A velocidade com que esses processos ocorrem é influenciada por certas características da formulação e/ou da forma farmacêutica, entre elas, as características inerentes ao próprio fármaco e suas propriedades físico-químicas, bem como pela presença e natureza dos excipientes que compõem a formulação que favorecem ou dificultam a dissolução, além das técnicas de fabricação empregadas. Estes fatores podem influenciar tanto na velocidade como na quantidade de fármaco absorvido, comprometendo o sucesso terapêutico (CHAUD, 2005; STORPIRTIS, et. al. 2004).

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual as partículas de um fármaco dissolvem-se, liberando-se da forma farmacêutica de administração, sendo que, as moléculas da superfície são as primeiras a entrarem em contato com a solução. Na interface fármaco-solução, forma-se uma camada a partir da qual as moléculas do fármaco difundem através do líquido solvente e entram em contato com as membranas biológicas, ocorrendo a absorção pelo organismo (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007; BAPTISTA, 2005). São considerados ensaios oficiais de equivalência, aplicados a estudos de cinética, de dissolução e/ou determinação do perfil de dissolução de formas farmacêuticas sólidas (GIL, 2007).

Além disso, podemos dizer que o teste de dissolução nada mais é que um teste físico de natureza destrutiva, no qual se pode prever a velocidade e a quantidade de um fármaco, presente na forma farmacêutica, que será liberada em

um determinado meio solvente. Esse teste tem sido empregado como uma excelente ferramenta na detecção de problemas na formulação que poderiam alterar a liberação do fármaco no organismo, dessa forma, garantindo qualidade lote a lote, orientando o desenvolvimento de novas formulações e assegurando a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento (BAPTISTA, 2005; PIANETTI, 2005).

Hoje, compreendem-se muito mais a importância do teste de dissolução, visto que um comprimido tecnicamente perfeito não garante sua eficácia. Desta forma, esse teste apresenta-se como uma ferramenta na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento de um produto, como no controle de qualidade de rotina. Antes que haja o processo de absorção do princípio ativo pelo organismo, faz-se necessária a realização da fase biofarmacotécnica cujo objetivo é a liberação do fármaco a partir do medicamento, tornando-o disponível para ser absorvido antes que ocorram as fases farmacocinéticas (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) e farmacodinâmicas (interação fármaco-receptor) (BAPTISTA, 2005; MARCOLONGO, 2003).

Os ensaios de dissolução podem ser classificados em três categorias quando aplicados aos medicamentos de liberação imediata: ensaio de dissolução de um único ponto, de dois pontos e o perfil de dissolução. Este último que se derivou do teste de dissolução de um único ponto incluído na maioria das farmacopéias, tem sido utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao(s) fármaco(s), aos excipientes e à técnica de fabricação empregada (MALINOWSKI, 2004; SERRA; STORPIRTIS, 2007).

Portanto, o perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função de diferentes tempos de amostragem e representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes do teste clínico. Permite orientar o desenvolvimento e a otimização de formulações, conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade, monitorar os processos de fabricação, minimizar o risco da falta de bioequivalência entre lotes, obter a aprovação de registro junto ao órgão competente, pesquisar e detectar a influência de variáveis críticas do processo de produção e também estabelecer a partir da curva resultante o mecanismo e parâmetros da cinética de liberação. Esses parâmetros são importantes para

determinar a velocidade e a eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam, possibilitando conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas e realizando correlações *in vitro/in vivo* e estudos comparativos entre formulações diferentes (AGUIAR, et. al., 2005; CASTRO, et. al., 2005; SERRA; STORPIRTIS, 2007).

Para certos comprimidos, as monografias orientam a obediência aos limites da dissolução em vez da desintegração. Como a absorção do medicamento e a disponibilidade fisiológica dependem de ter a substância dissolvida, as características de dissolução apropriadas são uma importante propriedade de um comprimido satisfatório. A semelhança do teste de desintegração, o teste de dissolução para medir o tempo necessário que uma determinada porcentagem da substância medicamentosa de um comprimido fique contida numa solução, sob um conjunto determinado de condições, é um teste *in vitro*. Destina-se a fornecer um passo em direção a avaliação da disponibilidade fisiológica da substância medicamentosa, mas como esta descrita atualmente, não está designado para medir a segurança ou eficácia do comprimido sendo testado. Também fornece um procedimento de controle *in vitro* para eliminar as variações entre os lotes de produção (RUDNIC; SCHWARTZ, 2004).

A importância do estudo de dissolução está relacionada com o desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade de medicamentos. O objetivo do teste é verificar se a preparação farmacêutica avaliada atende às exigências constantes na monografia do medicamento para esse teste, geralmente na forma de comprimidos e cápsulas. A velocidade de dissolução está relacionada diretamente com os excipientes utilizados na formulação. Os meios de dissolução empregados mimetizam, pelo menos, em parte, as condições fisiológicas. Esses meios consistem em soluções aquosas, soluções ácidas e soluções-tampão, como por exemplo, água destilada, HCl 0,1N e tampão fosfato (FERREIRA, 2008).

Segundo AULTON (2005), alguns fatores afetam as velocidades de dissolução de sólidos, são eles:

- Tamanho das partículas sólidas;
- Dispersibilidade do pó sólido no meio de dissolução;
- Porosidade das partículas sólidas;
- Temperatura;
- Natureza do meio de dissolução;

- Estrutura molecular do soluto;
- Forma cristalina do sódio;
- Presença de outros compostos;
- Volume do meio de dissolução;
- Qualquer processo que remova o sólido dissolvido do meio de dissolução;
- Coeficiente de difusão do soluto.

Os principais métodos utilizados na detecção do fármaco no meio de dissolução são: espectrofotometria, cromatografia líquida de alta eficiência, fluorimetria e alguns métodos titulométricos (FERREIRA, 2008).

#### **1.4 DESINTEGRAÇÃO**

Este ensaio é aplicado tanto a formas sólidas como cápsulas, comprimidos e drágeas, como também plásticas (supositórios e óvulos) e relaciona-se à biodisponibilidade da forma farmacêutica (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

É utilizado para a determinação do tempo de desintegração de um comprimido (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

O limite de tempo estabelecido como critério geral para o teste de desintegração de comprimidos é de 30 minutos, a menos que outra especificação se encontre na monografia do medicamento (GIL, 2007).

#### **1.5 EXCIPIENTES**

A palavra excipiente tem origem no latim, *excipere*, que significa receber (o excipiente recebe o ingrediente ativo). Recentemente o termo excipiente, tem sido descrito como uma substância mais ou menos inerte adicionada a uma prescrição para conferir uma consistência adequada ou uma forma ao medicamento: um veículo (FERREIRA, 2008).

Os excipientes desempenham uma grande variedade de funções nas formas farmacêuticas como, por exemplo, conferir peso, volume e consistência ao fármaco, melhorar as propriedades organolépticas como odor, sabor e cor, aumentar e

preservar a estabilidade dos ingredientes ativos, proporcionarem precisão da dose, reduzir e prevenir efeitos adversos, manter o pH adequado, promover liberação controlada do fármaco, e facilitar a adesão do tratamento pelo paciente (FERREIRA, 2008).

Esses excipientes podem ser classificados de acordo com o papel que desempenham nos comprimidos acabados. O primeiro grupo compreende aqueles que ajudam a conferir características satisfatórias de processamento e compressão à formulação, onde estão incluídos os diluentes (com finalidade de aumentar o volume e facilitar o processo de compressão), aglutinantes (conferem qualidades coesivas ao material em pó, garantindo a este a capacidade de permanecer intacto após a compressão, como também melhoram as qualidades de boa fluidez pela formulação de grânulos de consistência e tamanhos desejados) e lubrificantes (que evitam a adesão do material do comprimido na superfície das matrizes e compressores, reduzindo a fricção entre as partículas, facilitando a ejeção dos comprimidos da cavidade da matriz e melhorando a velocidade do fluxo da granulação do comprimido). O segundo grupo das substâncias adicionadas ajuda a dar as características físicas adicionais desejáveis ao comprimido acabado. Tais substâncias incluem os desintegrantes (substância ou mistura de substância utilizada para facilitar a dissolução ou desintegração dos comprimidos depois da administração), edulcorantes (utilizados em comprimidos mastigáveis), e revestimentos (usados nos comprimidos de liberação modificada). Entretanto, sabe-se que existe uma importante relação entre as propriedades dos excipientes e as formas farmacêuticas que os contêm, sendo necessário a partir disto, durante o período de formulação avaliar a influência na estabilidade, biodisponibilidade e nos processos produtivos (RUDNIC; SCHWARTZ, 2004).

### **1.5.1 CARACTERÍSTICAS IDEAIS E FONTES DOS EXCIPIENTES**

Um excipiente ideal é aquele que é farmacologicamente e toxicologicamente inativo, quimicamente e fisicamente inerte em relação ao fármaco, compatível com os outros ingredientes da formulação, incolor e insípido, possui uma alta fluidez, alta compressibilidade, uma disponibilidade em diversos fornecedores, baixo custo, é bem caracterizado, de fácil armazenagem, tem uma reprodutibilidade lote a lote e

uma performance consistente com a forma farmacêutica em específico (FERREIRA, 2008).

Os excipientes presentes nas formulações também não podem ser tóxicos, têm que estar disponível comercialmente em todos os países em que o comprimido seja produzido, precisa ser fisiologicamente inertes, não podem apresentar qualquer contaminação microbiológica, têm que ser compatível com os corantes, não podem apresentar um efeito prejudicial sobre a biodisponibilidade dos fármacos no comprimido. E possui uma característica especial, no caso do fármaco também for classificado como alimento, por exemplo, as vitaminas, os excipientes presentes têm que ser aprovados como aditivos alimentares (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Os excipientes utilizados na produção dos comprimidos de dipirona são de origem animal (lactose e gelatina), e origem vegetal (amido e celulose). (FERREIRA, 2008).

### **1.5.2 EXCIPIENTES DOS COMPRIMIDOS DE DIPIRONA**

Dentre os excipientes utilizados nas formulações de comprimidos, temos que alguns como a lactose, amido, gelatina e estearato de magnésio são freqüentemente escolhidos devido a propriedades reológicas favoráveis ao desenvolvimento da formulação farmacêutica.

A lactose: é um excipiente muito usado na formulação de comprimidos, pois não reage com a maioria dos fármacos. As formulações contendo a lactose apresentam velocidade de liberação do fármaco adequada, podendo ser secas com facilidade, além de ser um excipiente de baixo custo (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Trata-se de um material de enchimento inerte usado para produzir um volume, propriedades de fluxo e características de compressão desejáveis em cápsulas e comprimidos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007). Devido a sua elevada hidrossolubilidade a lactose se torna um bom aglutinante e desagregante. É um pó ou cristais brancos ou incolores, inodoro e doce (GIL, 2007).

A lactose a qual é amplamente utilizada como diluente, caracteriza-se como um dissacarídeo naturalmente presente no leite em concentrações de aproximadamente 5%. Na forma monohidratada apresenta aproximadamente 5% de umidade, sendo estável ao contato com o ar e não higroscópica. Na forma

desidratada ou anidra pode sofrer o processo de modificação da estrutura quando exposta a altas concentrações de umidade, modificando-se para a forma monohidratada (PIFERRI; SANTORO; PEDRANI, 1999).

O amido caracteriza-se como um pó branco, fino, sem sabor ou odor (GIL, 2007). É um excipiente obtido do milho, de trigo ou de batata, sendo que de acordo com a sua fonte de obtenção, encontramos variações nas quantidades de seus polissacarídeos constituintes (amilose e amilopectina). Estas diferenças apresentam-se tanto quantitativamente e qualitativamente, principalmente no que diz respeito a forma cristalina da estrutura do amido. Desta forma, o amido nas suas diferentes formas de obtenção não pode ser considerado intercambiável entre as formulações (PIFERRI; SANTORO; PEDRANI, 1999).

O amido possui um teor de umidade elevado entre 11 e 14%. Pode ser usado como diluente, e por se tratar de um polímero hidrofílico é ao mesmo tempo um bom aglutinante e/ou desagregante. Para a compressão utilizando o amido é necessário uma combinação de um agente lubrificante e/ou deslizante, quando em presença de um princípio ativo (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

As características de compressibilidade e fluidez assim como diluente, aglutinante e desagregante têm sido melhoradas pelas empresas ao passar dos anos em concordância com os requisitos de desempenho solicitados pela indústria farmacêutica (PIFERRI; SANTORO; PEDRANI, 1999).

Assim como a lactose, o amido apresenta-se como um material de enchimento inerte usado para produzir um volume, propriedades de fluxo e características de compressão desejáveis em cápsulas e comprimidos. Outras aplicações do amido, em destaque, estão no seu uso terapêutico no tratamento de intoxicação por iodo e o uso de mucilagens de amido como emoliente e umectante. É incompatível com ácidos e bases fortes, e também muito susceptíveis a contaminação microbiana. E na presença de iodo, ocorre a formação de complexos (GIL, 2007).

O amido pré-gelatinizado trata-se de um material com propriedades de fluxo e características de compressão desejáveis em cápsulas e comprimidos. Devido à presença de gelatina na sua composição, ocorre maior adesão e aglutinação das partículas, desfavorecendo o processo de dissolução (ANSEL, 2007).



A Gelatina apresenta características de sólido vítreo e quebradiço de cor âmbar a amarelada, é inodora e insípida. Praticamente insolúvel em acetona, clorofórmio, etanol 95%, éter e metanol. Solúvel em glicerina, ácidos fracos e bases fracas. Forma precipitado em solventes orgânicos e reage com aldeído, conservantes, íons metálicos, eletrólitos e polímeros catiônicos e aniônicos (GIL, 2007). É utilizada na granulação por via úmida, para formar grânulos ou para facilitar a produção de comprimidos coesos por compressão direta (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Pode também ser considerada um agente aglutinante, ou seja, uma substância usada para promover a adesão de partículas de pós no preparo de granulados (FERREIRA, 2008).

O estearato de magnésio apresenta-se como um pó fino de cor branca, aderente, de odor e sabor característico leve. É quase insolúvel em etanol, éter e água e pouco solúvel em benzeno e etanol mornos. É incompatível com ácidos e bases fortes, sais de ferro e agentes oxidantes (GIL, 2007).

Este excipiente apresenta propriedades antiaderentes e lubrificantes com algumas propriedades de deslizante. São usados para que durante a ejeção dos comprimidos ocorra uma redução da fricção entre os lados dos comprimidos e as paredes da matriz, na qual o comprimido se formou. Os antiaderentes têm a finalidade de diminuir a adesão dos grânulos ou das partículas do pó às faces das punções ou a parede da matriz, enquanto que, como deslizante são usados para promover o escoamento dos granulados ou de pós por redução da fricção entre as partículas (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Diversas marcas comerciais de comprimidos de dipirona na concentração de 500 mg disponíveis no mercado nacional apresentam variações quanto aos tipos e quantidades de excipientes utilizados em suas formulações. Estas variações podem promover diferenças quanto o perfil de liberação do princípio ativo no teste de dissolução. Desta forma, este trabalho visa avaliar o efeito de seis (6) formulações com diferentes tipos e quantidades de excipientes no perfil de liberação do princípio ativo dipirona.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

O trabalho visa avaliar o efeito de diferentes formulações de excipientes na qualidade do comprimido de dipirona 500 mg.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar o efeito de diferentes formulações de excipientes no perfil de dissolução da dipirona 500 mg;
- Avaliar o efeito de diferentes formulações de excipientes no tempo de desintegração da dipirona 500 mg;
- Comparar os resultados de perfil de dissolução e tempo de desintegração dos comprimidos de dipirona em relação aos diferentes excipientes utilizados.

### **3. MATERIAL E MÉTODO**

#### **3.1 MATERIAIS**

Para a realização dos métodos descritos nos itens 3.2.1 e 3.2.2, foram utilizados os seguintes materiais:

##### **A) EQUIPAMENTOS**

- Balança Analítica. Marca: Marte AL 500;
- Máquina de Compressão 12 punções LAWES D 216;
- Misturador em V LAWES MK 100 FCV 522;
- Granulador Rotativo SIGMA;
- Estufa de bandeja com circulação de ar WILL;
- Dissolutor Nova Ética mod. 299;
- Desintegrador Nova Ética, modelo 301, série 76;
- Agitador ultrassônico: Marca: Ultracleaner, modelo 1400;
- Espectrofotômetro: Marca: Femto UV, modelo 800 XI;

##### **B) MATÉRIAS PRIMAS**

- Dipirona sódica – marca: Valdequímica ; lote: 200906062
- Amido pré gelatinizado – marca: Henrifarma ; lote: 0000329681
- Lactose monohidratada – marca: Reagen ; lote: 900618
- Gelatina – marca: Gelita ; lote: 37537
- Estearato de magnésio – marca: --- ; lote: ---

#### **3.2 MÉTODOS**

##### **3.2.1 PRODUÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE DIPIRONA 500 MG POR GRANULAÇÃO VIA ÚMIDA**

O desenvolvimento e obtenção dos comprimidos de dipirona na concentração de 500 mg, nas seis (6) formulações diferentes (Tabela 1) foi realizado conforme descrito por PRISTA; ALVES; MORGADO (1995), apresentando variações quanto a quantidade dos excipientes amido, lactose e gelatina.

**Tabela 1. Quantidade de excipientes em porcentagem para cada formulação dos comprimidos de Dipirona 500 mg.**

<b>Excipientes/Formulações</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>
<b>Dipirona</b>	<b>76,9</b>	<b>76,9</b>	<b>76,9</b>	<b>76,9</b>	<b>76,9</b>	<b>76,9</b>
<b>Amido</b>	<b>7,07</b>	<b>7,07</b>	<b>8,07</b>	<b>6,07</b>	<b>8,07</b>	<b>6,07</b>
<b>Lactose</b>	<b>12,3</b>	<b>13,3</b>	<b>11,3</b>	<b>13,3</b>	<b>12,3</b>	<b>12,3</b>
<b>Gelatina</b>	<b>1,84</b>	<b>0,84</b>	<b>1,84</b>	<b>1,84</b>	<b>0,84</b>	<b>2,84</b>
<b>Estearato de magnésio</b>	<b>1,84</b>	<b>1,84</b>	<b>1,84</b>	<b>1,84</b>	<b>1,84</b>	<b>1,84</b>

Inicialmente foram misturados homogeneamente em um misturador em V, o princípio ativo dipirona e o excipiente o amido por 15 minutos na velocidade de 20 rpm. Posteriormente foi acrescentado o segundo excipiente, a gelatina e misturado do mesmo modo como citado anteriormente quanto ao tempo e velocidade. O excipiente lactose foi acrescentado posteriormente, repetindo-se o mesmo processo de homogeneização. Após o término das operações no misturador em V, a mistura obtida foi submetida ao processo de granulação via úmida com o auxílio de uma mistura água e álcool (7:3), manualmente, até obtenção de um granulado de consistência homogênea. Para permitir uma maior homogeneidade do granulado, este foi submetido ao processo de granulação rotativa em malha de 1,5 mm.

Após o término do processo de granulação, o granulado obtido foi submetido ao processo de secagem com circulação de ar forçada em estufa de bandejas na temperatura de 36°C. Após a obtenção de um granulado seco com teor de umidade em torno de 4%, o mesmo foi transferido novamente para o misturador em V, sendo acrescentado o excipiente estearato de magnésio. Foi realizado o processo de mistura por 15 minutos na velocidade de 20 rpm. O granulado final obtido foi transferido para a máquina de compressão por meio de um funil pelo qual o granulado foi distribuído nas 16 matrizes da compressora rotativa. Foram utilizados punções metálicas de diâmetro de 11 mm para a obtenção dos comprimidos. Os ajustes de peso e dureza foram realizados para obter comprimidos na faixa de pesagem de aproximadamente 650 mg, podendo variar em 5%, ou seja, peso máximo 682,5 mg e peso mínimo 617,5 mg.

### **3.2.2 PERFIL DE DISSOLUÇÃO E TESTE DE DESINTEGRAÇÃO**

Todos os ensaios de dissolução e desintegração foram realizados conforme procedimentos oficiais descritos na Farmacopéia Brasileira IV edição (FB IV)-1988/2009.

### 3.2.2.1 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

**A) PREPARO DA AMOSTRA:** Para a realização do teste de dissolução foi utilizado um dissolutor de oito (8) cubas de vidro, sendo somente utilizadas seis (6) conforme descrito pela monografia oficial (FB IV). Todas as vezes que o teste foi realizado, inicialmente o equipamento foi previamente ajustado quanto a localização das cubas de vidro e à temperatura ( $37,0 \pm 0,5$  °C). Em cada uma das seis cubas, foram adicionados 500mL de ácido clorídrico 0,1M como meio de dissolução. A mesma temperatura externa foi mantida para as temperaturas internas dos meios de dissolução. Foi utilizado como dispositivo de agitação o aparato 2 (pá), na velocidade de 50 rotações por minuto (rpm).

Após a estabilização dos parâmetros anteriormente citados, o aparelho foi acionado, sendo adicionado um comprimido por vez em cada uma das cubas, com intervalo de tempo de 30 segundos entre cada um deles. O dissolutor permaneceu sob agitação constante por 45 minutos. Nos intervalos de 5, 10, 15, 30 e 45 minutos foram retiradas alíquotas de 3 mL da zona média da solução para análise, a qual se localiza entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior das pás, a não menos que 1cm da parede interna da cuba. As alíquotas foram filtradas (funil com papel de filtro), sendo que, 1mL do filtrado foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL. Em seguida, foi realizada a diluição e o volume foi completado com o meio de dissolução, obtendo-se uma solução final de concentração de 10 ppm.

Para cada uma das amostras foi realizada a leitura em espectrofotômetro UV/VIS, no comprimento de onda de 258nm, utilizando o meio de dissolução para ajuste do zero. A partir das leituras obtidas nas amostras, foi calculada a porcentagem de dissolução de dipirona em cada amostra de acordo com a fórmula abaixo:

$$\% \text{ dissolução} = \frac{A_a . P_p . m_p . FDP}{A_p . FDP . 500}$$

em que:

$A_a$  = absorvância da amostra

$P_p$  = pureza do padrão

$m_p$  = massa do padrão (mg)

FDP = fator de diluição do padrão

$A_p$  = absorvância do padrão

FDA = fator de diluição da amostra

Os valores encontrados foram comparados com os parâmetros estabelecidos na monografia da dipirona na Farmacopéia Brasileira (1988).

**B) PREPARO DO PADRÃO:** Foram pesados e transferidos exatamente 20mg de dipirona padrão para um balão volumétrico de 200 mL. Aproximadamente 150 mL do meio de dissolução HCl 0,1 N foi transferido para o balão volumétrico e o mesmo submetido ao banho de ultrassom por 15 minutos. Após o término deste período, o volume do balão volumétrico foi completado até o menisco com HCl 0,1M. Volumetricamente 1 mL da solução obtida foi transferida para outros três balões de 10 ml, completamos o volume com o mesmo meio para obter uma solução final de concentração de 10 ppm. Para cada uma das amostras obtida foi realizada a leitura em espectrofotômetro UV/VIS, no comprimento de onda de 258nm, utilizando o meio de dissolução para ajuste do zero. a leitura a 258nm.

Segundo informações contidas na monografia para análise de comprimidos de dipirona na Farmacopéia Brasileira IV edição (1988/2009) não menos que 70% da quantidade declarada do princípio ativo se dissolvem em 45 minutos.

### 3.2.2.2 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Foram utilizados seis comprimidos de cada formulação para a realização do teste de desintegração no teste. Cada comprimido foi adicionado em cada um dos seis tubos da cesta, adicionado um disco a cada um dos tubos e acionando o aparelho, utilizando água mantida a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1,0^{\circ}\text{C}$  como meio de imersão. O aparelho permaneceu em movimento até que todos os comprimidos estivessem completamente desintegrados, anotando-se o tempo final. Segundo informações contidas na monografia para análise de comprimidos de dipirona na Farmacopéia

Brasileira IV edição (1988/2009) todos os comprimidos deverão se desintegrar no tempo máximo de 30 minutos.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nas formulações propostas (Tabela 1), houve variação quanto às concentrações de excipientes utilizados. A partir dos resultados obtidos nos experimentos realizados foi possível verificar que somente a formulação B alcançou o valor mínimo estabelecido pela farmacopéia brasileira IV edição (1988/2009), que estabelece que no tempo de 45 minutos, pelo menos 70% do princípio ativo dipirona deve estar dissolvido conforme tabela 2. Na formulação B foram utilizados os excipientes amido pré gelatinizado (7,07%), lactose (13,3%), gelatina (0,84%), estearato de magnésio (1,84%). Tal proporção de excipientes favoreceu uma maior porcentagem de dissolução do princípio ativo no meio testado desde o início do teste (5 minutos).

**Tabela 2: Porcentagens de dissolução de dipirona em comprimidos**

Cubas	Tempo (min)				
	5	10	15	30	45
A	8,46	11,72	15,76	25,07	36,52
B	25,20	41,93	53,19	70,31	83,33
C	4,06	6,64	11,78	18,36	25,98
D	12,70	18,95	24,87	39,78	52,60
E	16,93	19,79	22,01	33,53	41,34
F	18,10	19,99	27,34	36,78	46,81

**Fonte:** Dados provenientes do experimento prático realizado (2010).

Não foi possível verificar uma relação direta de proporcionalidade entre as porcentagens dos excipientes e as porcentagens de dissolução em função do tempo. Desta forma, os resultados obtidos podem estar associados as diferentes combinações de porcentagens entre os agentes aglutinantes e desagregantes estabelecidos em cada formulação.

Embora as formulações B e E apresentavam valores de gelatina na concentração de 0,84%, a formulação B apresentou menor proporção de amido (7,07%) e maior proporção de lactose (12,03%) comparativamente a formulação E. Segundo LACHMAN; LIEBERMAN; KANING (2001), o resultado obtido na formulação B pode ter ocorrido devido à menor porcentagem de gelatina utilizada na

formulação (que tem como característica adesão de partículas), e maior porcentagem de lactose utilizada (que apresenta características de desagregante), o que pode ser um fator facilitador da dissolução do comprimido.

Também foi possível verificar que a formulação B apresentou maior porcentagem de dissolução do princípio ativo logo aos cinco (5) minutos, 25,20%, o que pode novamente ser atribuída a menor porcentagem de agente aglutinante (gelatina) e a maior porcentagem de agente desagregante (lactose) quando comparado com as outras formulações.

Embora a formulação F apresentou na sua constituição maior porcentagem do agente aglutinante (gelatina), aos 5 minutos demonstrou 18,10% de dissolução sendo a segunda formulação a liberar mais princípio ativo neste intervalo de tempo. Entretanto durante o intervalo de tempo total de 45 minutos, possivelmente a maior quantidade do agente aglutinante foi à responsável por uma liberação mais lenta quando comparada às outras formulações, exceto a formulação E.

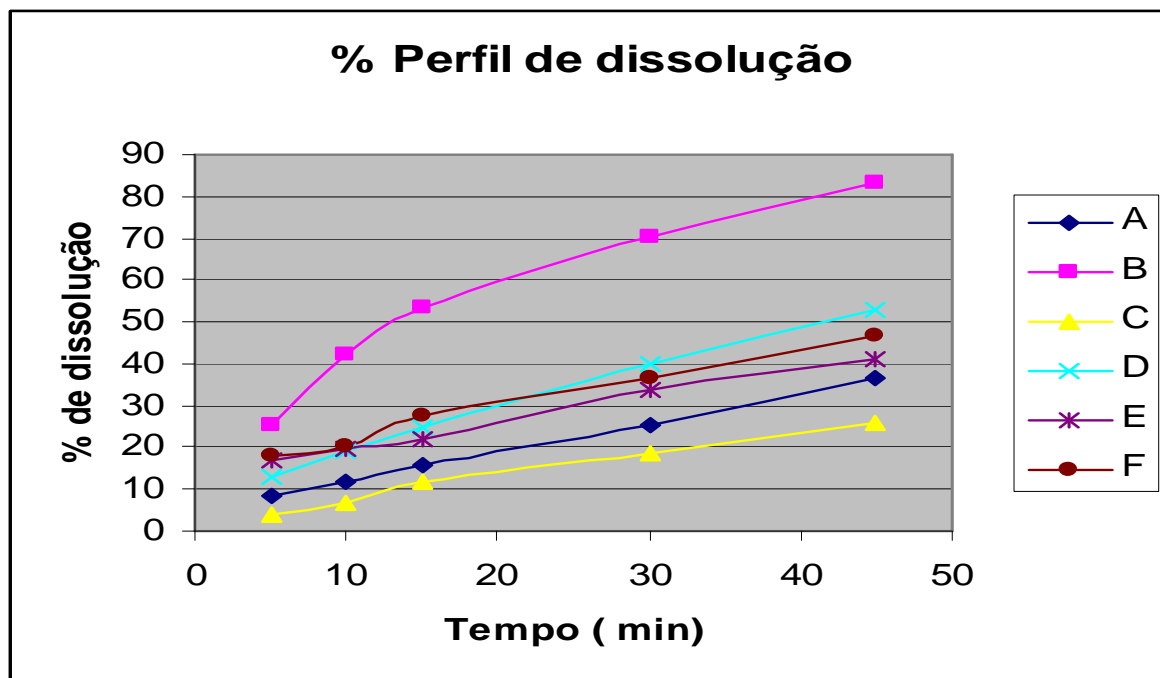
Existem diversos fatores capazes de exercer influência sobre a velocidade de dissolução de fármacos em formas farmacêuticas sólidas, tais como: características físico-químicas do próprio fármaco (solubilidade, tamanho da partícula, polimorfismo e amorfismo); excipientes utilizados na formulação; processo de fabricação; parâmetros relacionados com o equipamento (aparato utilizado, velocidade de agitação, posição da haste e posição e método de amostragem); parâmetros relacionados com o meio de dissolução (volume e temperatura); parâmetros relacionados com o método analítico (método de filtração); embalagem e armazenamento. (ABDOU; HANNA; MUHAMMAD 2004; MARCOLONGO; BONIFÁCIO, 2005).

A formulação C apresentou menor eficiência de dissolução quando comparada as outras formulações. Especificamente a formulação B, a formulação C apresenta maior proporção de amido e gelatina e menor proporção de lactose. Essa combinação de variações dos excipientes representa um fator que pode ser responsável pelos resultados obtidos.

Foi possível verificar também que, na formulação F, embora ocorra a maior porcentagem de gelatina (2,84%) com propriedades de aglutinação, os valores de porcentagem de dissolução foram considerados intermediários quando comparados às outras formulações.



A partir dos resultados de porcentagem de dissolução obtidos nas diferentes formulações (tabela 2), foi construído um gráfico (gráfico 1) para a melhor visualização do perfil de dissolução dos comprimidos de dipirona 500 mg.



**Gráfico 1:** % Perfil de Dissolução das Formulações A, B, C, D, E e F de Dipirona 500 mg.  
**Fonte:** Dados provenientes do experimento prático realizado (2010).

Fernandez; Frederico (2007) avaliaram cinco amostras comerciais (referência, dois genéricos e dois similares). Em todas as amostras testadas a porcentagem de dissolução no tempo máximo de 45 min foi superior a 70,0. De acordo com informações contidas na bula, diferentes excipientes foram utilizados em cada tipo de amostra, entretanto, não se obteve maiores informações sobre a quantidade de cada excipiente e via produtiva de obtenção da forma farmacêutica. Da mesma forma. Köhler et al. (2009) analisando também cinco amostras comerciais (referência, um genérico e três similares) obteve valores acima de 70% de dissolução em todas as amostras testadas.

Em nosso trabalho apenas uma das formulações apresentou valores acima do especificado pela FB IV (1988/2009) (formulação B) e mesmo assim menor do que todos os valores de porcentagem de dissolução obtidos nos trabalhos de Fernandez; Frederico (2007) e Köhler et al. (2009). Comparativamente a estes trabalhos, os tipos e quantidades de excipientes utilizados nas formulações desenvolvidas (A, B, C, D e E) apresentaram influência sobre o processo de dissolução dos comprimidos de Dipirona na concentração de 500 mg, visto que

outros parâmetros como força de compressão e peso médio não apresentaram variações significativas entre as formulações obtidas.

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Dessa forma, para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do mesmo em pequenas partículas ou grânulos, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Comprimidos com tempo de desintegração adequado não necessariamente apresentam dissolução satisfatória, já os comprimidos que não desintegram podem ser eliminados da forma como foram ingeridos, não produzindo o efeito esperado. (Fármaco e medicamentos). Geralmente este teste é útil como instrumento de controle de qualidade para formas farmacêuticas administradas por via oral (RUDNIC; SCHWARTZ, 2004; PEIXOTO, et. al., 2005; BANKER; ANDERSON, 2001).

**Tabela 3:** Resultados do Tempo de Desintegração dos Comprimidos de Dipirona 500 mg.

<b>Formulação dos Comprimidos</b>	<b>Tempo de Desintegração</b>
A	16 minutos e 34 segundos
B	4 minutos e 30 segundos
C	27 minutos e 42 segundos
D	7 minutos e 40 segundos
E	11 minutos
F	5 minutos

Na determinação do tempo de desintegração, foi possível observar que todas as formulações dos comprimidos obtidos se desintegraram em até 30 minutos. Estes resultados apresentam-se de acordo com a especificação estabelecida pela FB IV (1988/2009). Nos trabalhos de Fernandez; Frederico (2007) e Köhler et al. (2009) verificamos resultados semelhantes, entretanto em ambos, não foram realizadas comparações entre o tempo de desintegração e a quantidade e/ou tipo de excipiente das amostras testadas. Comparando-se os ensaios de dissolução e desintegração das formulações obtidas, a formulação B obteve o menor tempo de desintegração, com a maior porcentagem de dissolução, assim como a formulação C apresentou o maior tempo de desintegração e menor porcentagem de dissolução. Entretanto, tal tendência comparativa não pode ser observada nas outras formulações.

## 5 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos nesse trabalho, concluímos que diversos fatores podem influenciar diretamente na qualidade de um comprimido. Durante o processo de formulação de uma forma farmacêutica o delineamento correto dos constituintes representa uma etapa essencial para garantir que o produto final atenda as especificações oficiais.

Desta forma, o conhecimento dos tipos e quantidades de excipientes utilizados com o objetivo de propiciar melhores aspectos a uma formulação, favorece a otimização do processo, sendo que, quando não escolhidos de forma adequada, estes podem ser responsáveis pela diminuição do efeito de um medicamento.

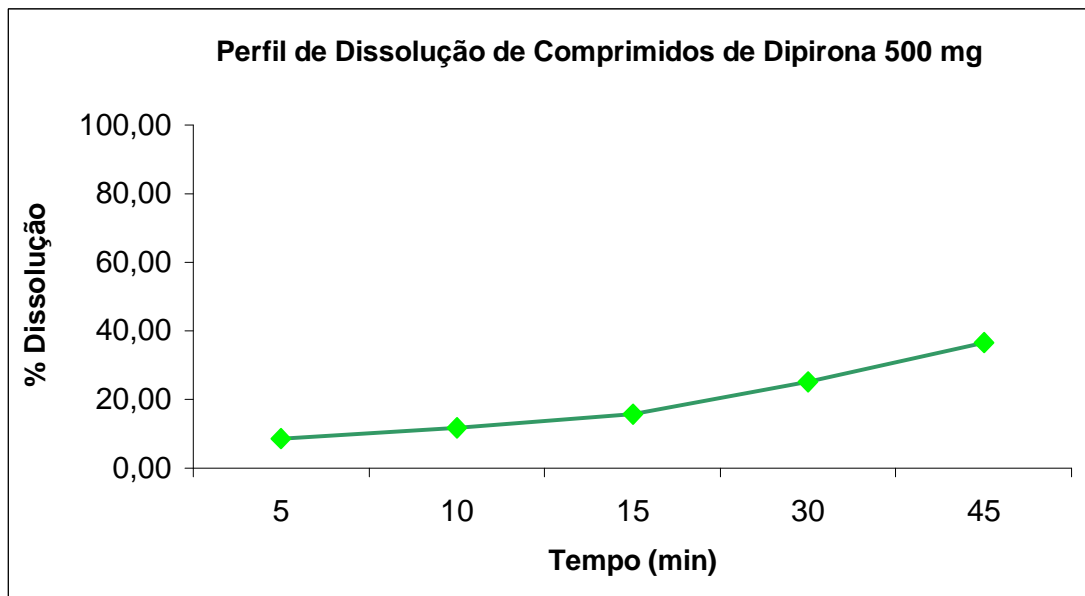
Sendo assim, durante o desenvolvimento de formulações de novos medicamentos, a verificação comparativa dos constituintes das formulações propostas com os resultados obtidos nos ensaios físico químicos laboratoriais, principalmente o perfil de dissolução que está diretamente relacionado com a avaliação do processo de dissolução do fármaco nos fluidos biológicos, representa o elo entre a obtenção de resultados confiáveis em relação aos parâmetros terapêuticos adequados como parâmetros analíticos estatisticamente corretos.

## APÊNDICE

**Apêndice 1:** Resultados da Absorbância, Porcentagem de Dissolução da Dipirona e Gráfico da Porcentagem de Dissolução da Dipirona 500 mg da Formulação A .

Absorbância (nm)					
Cubas	Tempo (min)				
	5	10	15	30	45
1	0,019	0,032	0,047	0,068	0,098
2	0,025	0,027	0,035	0,058	0,078
3	0,026	0,031	0,037	0,058	0,082
4	0,019	0,034	0,041	0,074	0,100
5	0,021	0,028	0,039	0,064	0,114
6	0,020	0,028	0,043	0,063	0,089
Média	0,022	0,030	0,040	0,064	0,094

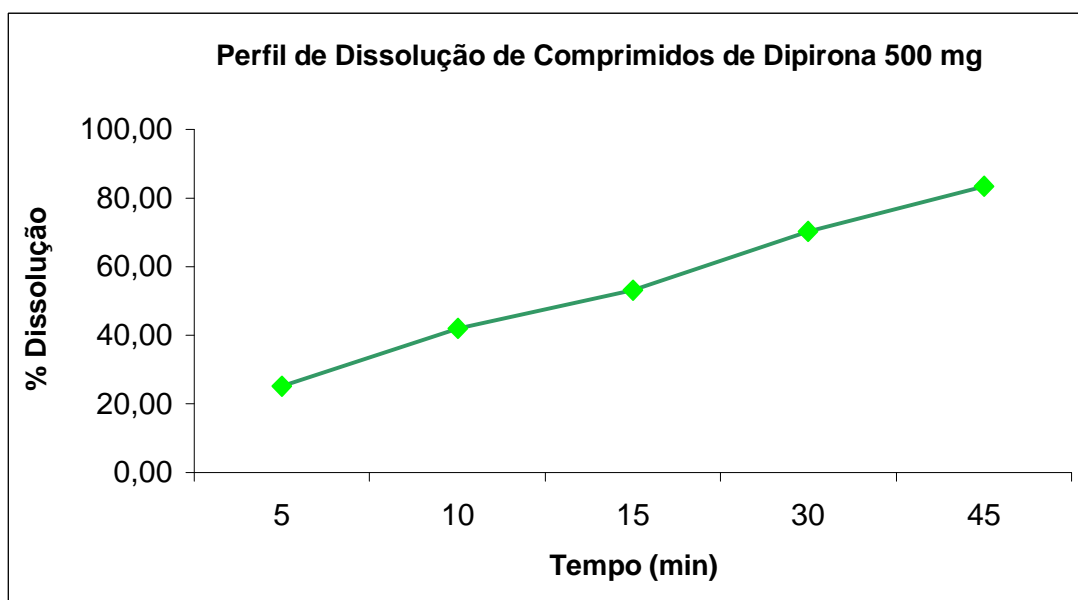
Porcentagem de Dissolução de Dipirona					
Cubas	Tempo (min)				
	5	10	15	30	45
1	7,42	12,50	18,36	26,56	38,28
2	9,77	10,55	13,67	22,66	30,47
3	10,16	12,11	14,45	22,66	32,03
4	7,42	13,28	16,02	28,91	39,06
5	8,20	10,94	15,23	25,00	44,53
6	7,81	10,94	16,80	24,61	34,77
Média	8,46	11,72	15,76	25,07	36,52



**Apêndice 2:** Resultados da Absorbância, Porcentagem de Dissolução da Dipirona e Gráfico da Porcentagem de Dissolução da Dipirona 500 mg da Formulação B .

Absorbância (nm)					
Cubas	Tempo (min)				
	5	10	15	30	45
1	0,067	0,091	0,117	0,160	0,19
2	0,078	0,117	0,148	0,191	0,221
3	0,020	0,113	0,148	0,177	0,217
4	0,061	0,092	0,121	0,170	0,209
5	0,077	0,115	0,144	0,192	0,233
6	0,084	0,116	0,139	0,190	0,210
Média	0,065	0,107	0,136	0,180	0,213

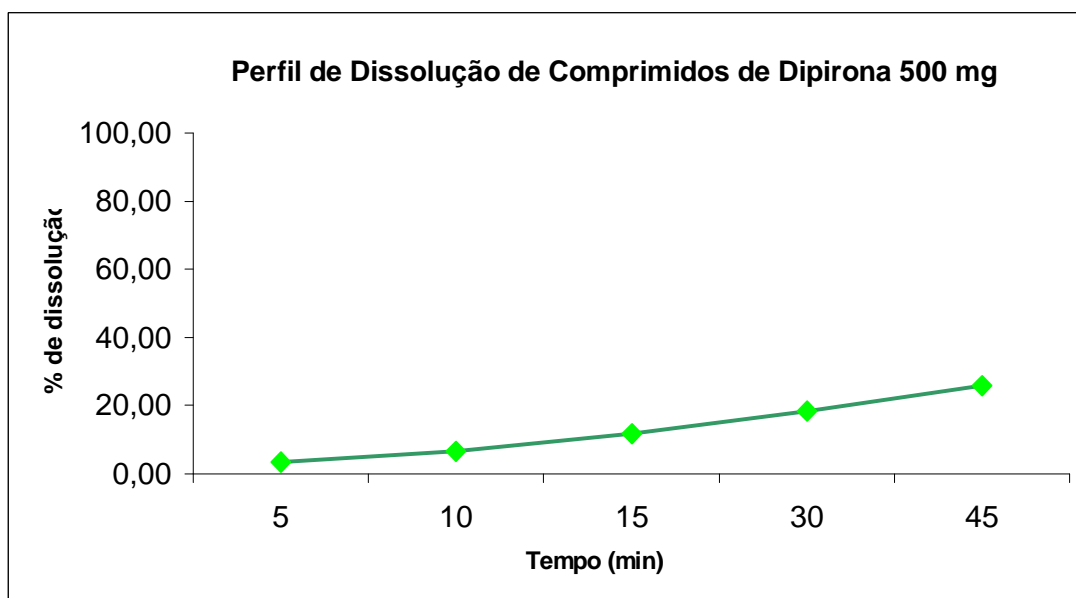
Porcentagem de Dissolução de Dipirona					
Cubas	Tempo (min)				
	5	10	15	30	45
1	26,17	35,55	45,70	62,50	74,22
2	30,47	45,70	57,81	74,61	86,33
3	7,81	44,14	57,81	69,14	84,77
4	23,83	35,94	47,27	66,41	81,64
5	30,08	44,92	56,25	75,00	91,02
6	32,81	45,31	54,30	74,22	82,03
Média	25,20	41,93	53,19	70,31	83,33



**Apêndice 3: Resultados da Absorbância, Porcentagem de Dissolução da Dipirona e Gráfico da Porcentagem de Dissolução da Dipirona 500 mg da Formulação C .**

<b>Absorbância (nm)</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
1	0,02	0,014	0,029	0,044	0,073
2	0,013	0,019	0,038	0,043	0,065
3	0,009	0,02	0,037	0,047	0,068
4	0,006	0,016	0,026	0,043	0,061
5	0,004	0,017	0,024	0,05	0,062
6	-	0,016	0,027	0,055	0,07
Média	0,0104	0,017	0,030167	0,047	0,0665

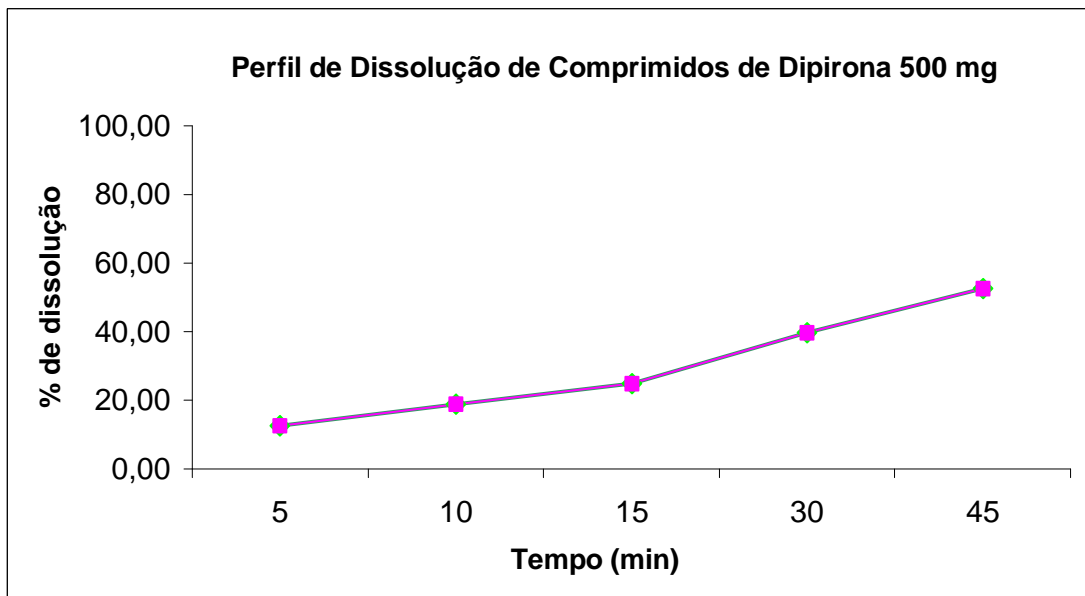
<b>Porcentagem de Dissolução de Dipirona</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
1	7,81	5,47	11,33	17,19	28,52
2	5,08	7,42	14,84	16,80	25,39
3	3,52	7,81	14,45	18,36	26,56
4	2,34	6,25	10,16	16,80	23,83
5	1,56	6,64	9,38	19,53	24,22
6	0,00	6,25	10,55	21,48	27,34
Média	3,39	6,64	11,78	18,36	25,98



**Apêndice 4:** Resultados da Absorbância, Porcentagem de Dissolução da Dipirona e Gráfico da Porcentagem de Dissolução da Dipirona 500 mg da Formulação D .

<b>Absorbância (nm)</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	5	10	15	30	45
1	0,027	0,055	0,071	0,112	0,144
2	0,03	0,048	0,059	0,096	0,131
3	0,034	0,045	0,065	0,105	0,14
4	0,032	0,049	0,059	0,093	0,122
5	0,034	0,048	0,066	0,107	0,14
6	0,038	0,046	0,062	0,098	0,131
Média	0,0325	0,0485	0,063667	0,101833	0,134667

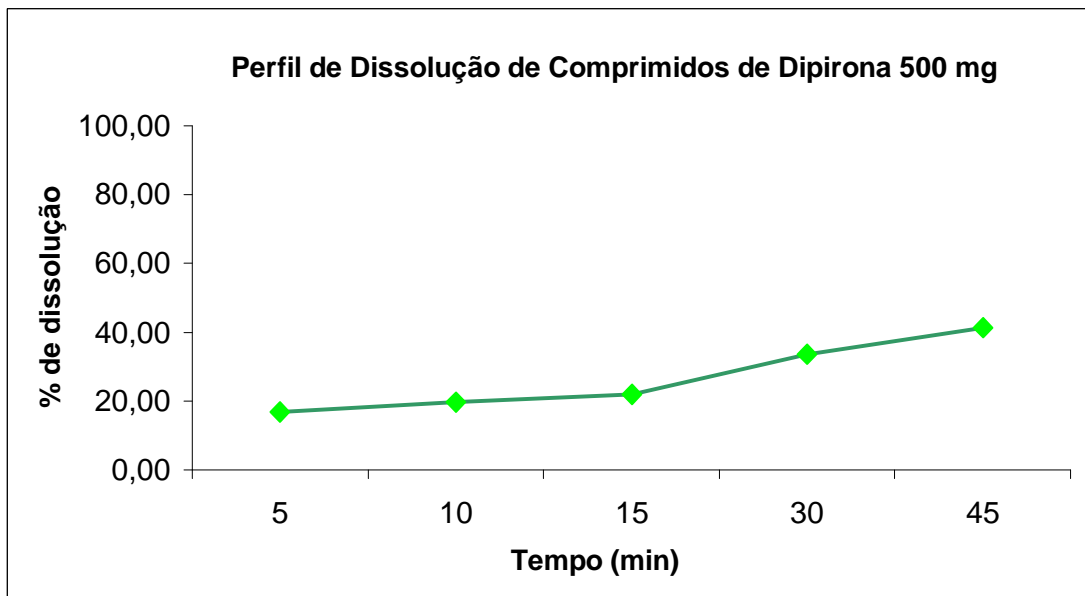
<b>Porcentagem de Dissolução de Dipirona</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	5	10	15	30	45
1	10,55	21,48	27,73	43,75	56,25
2	11,72	18,75	23,05	37,50	51,17
3	13,28	17,58	25,39	41,02	54,69
4	12,50	19,14	23,05	36,33	47,66
5	13,28	18,75	25,78	41,80	54,69
6	14,84	17,97	24,22	38,28	51,17
Média	12,70	18,95	24,87	39,78	<b>52,60</b>



**Apêndice 5:** Resultados da Absorbância, Porcentagem de Dissolução da Dipirona e Gráfico da Porcentagem de Dissolução da Dipirona 500 mg da Formulação E .

<b>Absorbância (nm)</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	5	10	15	30	45
1	0,028	0,050	0,068	0,076	0,109
2	0,027	0,047	0,057	0,084	0,099
3	0,038	0,043	0,047	0,091	0,112
4	0,041	0,057	0,057	0,094	0,107
5	0,073	0,051	0,055	0,083	0,104
6	0,053	0,056	0,054	0,087	0,104
Média	0,041	0,051	0,056	0,086	0,106

<b>Porcentagem de Dissolução de Dipirona</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	5	10	15	30	45
1	10,94	19,53	26,56	29,69	42,58
2	10,55	18,36	22,27	32,81	38,67
3	14,84	16,80	18,36	35,55	43,75
4	16,02	22,27	22,27	36,72	41,80
5	28,52	19,92	21,48	32,42	40,63
6	20,70	21,88	21,09	33,98	40,63
Média	16,93	19,79	22,01	33,53	41,34

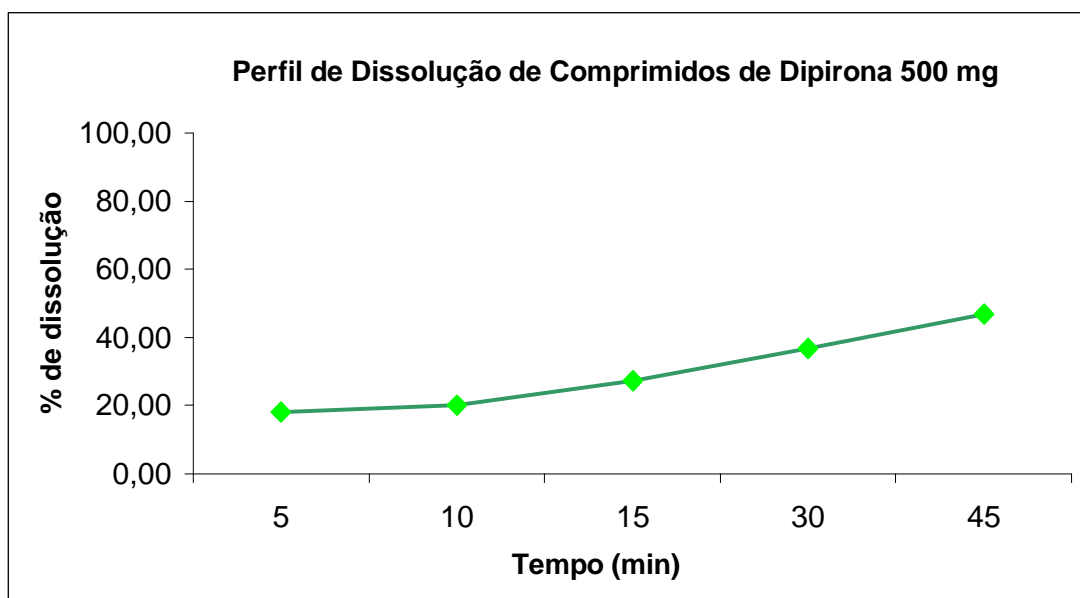




**Apêndice 6:** Resultados da Absorbância, Porcentagem de Dissolução da Dipirona e Gráfico da Porcentagem de Dissolução da Dipirona 500 mg da Formulação F .

Absorbância (nm)					
Cubas	Tempo (min)				
	5	10	15	30	45
1	0,025	0,050	0,081	0,110	0,125
2	0,050	0,048	0,075	0,094	0,121
3	0,071	0,065	0,066	0,096	0,119
4	0,038	0,055	0,066	0,086	0,120
5	0,044	0,057	0,066	0,093	0,116
6	0,050	0,032	0,066	0,086	0,118
Média	0,046	0,051	0,070	0,094	0,120

Porcentagem de Dissolução de Dipirona					
Cubas	Tempo (min)				
	5	10	15	30	45
1	9,77	19,53	31,64	42,97	48,83
2	19,53	18,75	29,30	36,72	47,27
3	27,73	25,39	25,78	37,50	46,48
4	14,84	21,48	25,78	33,59	46,88
5	17,19	22,27	25,78	36,33	45,31
6	19,53	12,50	25,78	33,59	46,09
Média	18,10	19,99	27,34	36,78	46,81



**Apêndice 7: Resultados Gerais da Absorbância, % de Dissolução da Dipirona.**

<b>Absorbância (nm)</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>A</b>	0,022	0,030	0,040	0,064	0,094
<b>B</b>	0,065	0,107	0,136	0,180	0,213
<b>C</b>	0,010	0,017	0,030	0,047	0,067
<b>D</b>	0,033	0,049	0,064	0,102	0,135
<b>E</b>	0,041	0,051	0,056	0,086	0,106
<b>F</b>	0,046	0,051	0,070	0,094	0,120

<b>Porcentagem de Dissolução de Dipirona</b>					
<b>Cubas</b>	<b>Tempo (min)</b>				
	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>A</b>	8,46	11,72	15,76	25,07	36,52
<b>B</b>	25,20	41,93	53,19	70,31	83,33
<b>C</b>	4,06	6,64	11,78	18,36	25,98
<b>D</b>	12,70	18,95	24,87	39,78	52,60
<b>E</b>	16,93	19,79	22,01	33,53	41,34
<b>F</b>	17,81	19,99	27,34	36,78	46,81

## REFERÊNCIAS

- ABDU, H. M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. **Dissolução**. In: GENARO, A. R. *Remington: a ciência e a prática da farmácia*. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- AGUIAR, G. et al. **Avaliação biofarmacotécnica in vitro de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v. 41, n. 4, out./dez. 2005.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Formas farmacêuticas e Sistemas de Liberação de fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. São Paulo: Artmed, 2005.
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. **Comprimidos**. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J.L. Teoria e Prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p. 509-593. 2 v.
- BAPTISTA, E. B. **Estudo da Correlação in vivo/in vitro empregando comprimidos de glibenclamida não bioequivalentes**. 2005. 140f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- BIGAL, M. E.; BORDINI, C. A. **Tratamento da cefaléia em uma Unidade de Emergência da cidade de Riberão Preto**. São Paulo, 1999. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/anp/v57n3B/1192.pdf>> Acesso em: 04/10/10.
- CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M. A., AGUIAR, E. N.; CAMPOS, L. M. M. **Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastro-resistentes de diclofenaco sódico 50mg comercializados no Brasil**. Revista Brasileira Farmacêutica, v. 86, n. 1, 2005. Disponível em: < <http://www.intecq.com.br/index.asp?ir=area228pagina=textostl.asp&texto=60> >. Acesso em: 15 abr. 2007.
- CHAUD, M. V et al. **Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos**. Saúde em revista. Piracicaba. n. 15, v. 7, 2005.
- DIPIRONA Sódica. Farmaceutica responsavel Dr. Mirian onoda Fujisawa. Campinas SP: Medley S.A. 2010. Bula de remédio
- EDDINGTON, N. D. **Development of a level B correlation**. In: workshop sobre correlação de estudos de biodisponibilidade / bioequivalência in vivo e in vitro (IVIVC). São Paulo, SP: SINDUSFARM, 1999. v. 1. Apostila.
- FARMACOPÉIA Brasileira: parte I e parte II (fascículo III). Comissão permanente da Farmacopéia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988/2009.

- FERNANDES, P. Z.; FREDERICO, P. K. **Ensaio de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução de Comprimidos de Dipirona 500 mg.** 2007. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Sagrado Coração – Bauru – SP.
- FERREIRA, A. O. **Guia Prático de Farmácia Magistral.** v. 1, 3 ed., São Paulo: Pharmabooks, 2008.
- GIL, E. S. **Excipientes: Suas Aplicações e Controle Físico-Químico.** 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.
- KÖHLER, L. F et al. **Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares.** Rev. Bras. Farm., v. 90. n. 4, 2009.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** 2 ed. Vol II. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2001.
- MALINOWSKI, H. J. **Avaliação de biodisponibilidade e bioequivalência.** In: GENARO, A. R. *Remington: a ciência e a prática da farmácia.* 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- MARCOLINO, L. H et al. **Determinação turbidimétrica de dipirona em fluxo utilizando um reator contendo cloreto de prata imobilizado em resina poliéster.** Química Nova. v. 28., n. 5., set/out. 2005. Disponível em < [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422005000500009&script=sci\\_arttext&tlng=e](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422005000500009&script=sci_arttext&tlng=e) > Acesso em: 04/10/10.
- MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica.** 2003. 127f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo
- MURARO, S. K.; GATTO, B. E. O.; POSSO, I. P. **Avaliação do efeito da dipirona associada ao ceterolaco comparado ao ceterolaco em pós-operatório de colecistectomia videolaparoscópica.** Einstein. v. 7, n. 2, p. 190-3, 2009.
- PAULA, I. C.; RIBEIRO, J. L. D. **Problemas de scaling up no desenvolvimento de produtos farmacêuticos em empresas brasileiras.** Produto & Produção, v. 5, n. 3, out. 2001.
- PEIXOTO, M. M et al. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA.** Infarma, n. 13-14, 2005. Disponível em: < <http://www.cff.org.br/revistas/47/infavaliacaoqual.pdf> >. Acesso em: 15 out. 2010.

- PEREIRA, A. V., et al. **Determinação Espectrofotométrica de Dipirona em Produtos Farmacêuticos por Injeção em Fluxo pela Geração de Íons Triiodeto**. Quim. Nova. v. 25, nº 4. São Carlos-SP, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422002000400008&script=sci\\_arttext&tlng=e](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422002000400008&script=sci_arttext&tlng=e)> Acesso em: 13/10/10.
- PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. **Quality and functionality of excipients**. IL Farmaco v. 54, 1999.
- PIANETTI, G. A. **Equivalência farmacêutica: Princípios, definições e parâmetros**. Ribeirão Preto: REBLAS, 2005. Apostila.
- PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. Tecnologia Farmacêutica. v. 1, 5 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.
- RENAME. **Formulário Terapêutico Nacional**. Brasília-DF, 2008.
- RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. **Formas farmacêuticas sólidas por via oral**. In: GENARO, A. R. Remington: a ciência e a prática da farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 885-922.
- SERRA, C. R. H.; STORPIRTIS, S. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%)**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 43, n. 1, jan./mar. 2007.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.442-451.
- SOUZA, A. H. **Avaliação do potencial antinociceptivo e mecanismo de ação do 2-[5-triclorometil-5-hidroxi-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-IL]4-(4 bromofenil)-5 metiltiazol ( B 50) em camundongos**. Santa Maria-RS,2005. Disponível em < [http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde\\_arquivos/3/TDE-2006-1120T061219Z224/Publico/Alessandra%20Hubner%20de%20Souza.pdf](http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_arquivos/3/TDE-2006-1120T061219Z224/Publico/Alessandra%20Hubner%20de%20Souza.pdf)> Acesso em: 06/10/10.
- SUKIENNIK, R et al. **Antitérmicos na emergência pediátrica: estamos usando a dosagem adequada?**. São Paulo, 2006. Disponível em < <http://pediatriaopaulo.usp.br/upload/pdf/1176.pdf>> Acesso em: 05/10/10.
- STORPIRTIS, S et al. **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas**. *Infarma*. v. 16. n. 9-10, 2004.
- VENDRUSCOLO, C. W. *Goma xantana e galactomanana (M. scabrella): Desenvolvimento de matrizes hidrofílicas para liberação modificada de teofilina*. 2005. 111f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí.

- ZANINI, A. C.; SEIZI, O. **Farmacologia Aplicada**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 256-258.