Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2013;34(1):63-68
ISSN 1808-4532

Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos

Thaís Fialho Ferreira[1]; Amanda Santa Rita Mourão[1]; Lorena Aguilar Lemos Ribeiro[1]; Maria Betânia Freitas[1,*]

[1]Faculdade Pitágoras de Belo Horizonte

RESUMO

A hidroclorotiazida (HTZ) é um diurético utilizado no tratamento da hipertensão arterial. A fim de verificar a qualidade físico-química dos comprimidos disponíveis no mercado, os autores propõem o monitoramento de HTZ 25 mg referência (R) e genéricos (G1, G2 e G3) a partir da FB 5ed e, se há influência dos excipientes na qualidade dos comprimidos. As amostras foram identificadas por espectrofotometria-UV e, apresentaram peso adequado, dentro dos limites de variação. Os testes de dureza, friabilidade e desintegração, R (3,5 kgf, 0,29 % e 2'14"); G1 (5,5 kgf, 0,23 % e 7'01"); G2 (2,5 kgf, 0,36 % e 0'28") e G3 (4,0 kgf, 0,24 % e 5'59"); uniformidade de doses unitárias, R (3,26); G1 (3,52); G2 (2,88) e G3 (2,06); dissolução R (86,89 %); G1 (95,21 %); G2 (92,11 %) e G3 (91,16 %) e, teor de 93,0 % a 107,0 %, R (94,07 %); G1 (95,22 %); G2 (95,37 %) e G3 (94,36 %) indicam que as indústrias cumprem com a qualidade dos seus produtos disponibilizados no mercado, principalmente em relação à proposta dos genéricos. A análise estatística dos resultados indica que não há diferença significativa na qualidade dos medicamentos em relação à influência dos excipientes.

Palavras-chave: Hidroclorotiazida. Medicamentos referência e Genérico. Excipientes e qualidade dos medicamentos.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença crônica de alta prevalência e elevado custo econômico-social, principalmente em decorrência das suas complicações, possuindo grande impacto na morbimortalidade da população brasileira e mundial (Corrêa et al., 2006).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Hipertensão (2011), estima-se que cerca de no mínimo 25 % dos adultos brasileiros apresentam hipertensão arterial, chegando a mais de 50 % após os 60 anos. Apesar de ser uma doença predominantemente da terceira idade, está presente também em 5 % das crianças e adolescentes do nosso país.

Segundo Goodman & Gilman (2007) a hipertensão é definida, de modo convencional, como a elevação duradoura da pressão arterial sistólica para maior ou igual a 140 mmHg e diastólica para maior ou igual a 90 mmHg – um critério que caracteriza um grupo de pacientes cujo risco de doença cardiovascular relacionada com a hipertensão é alto o suficiente para merecer atenção médica.

Quando não tratada adequadamente, a hipertensão arterial pode acarretar graves consequências a alguns órgãos alvos vitais, como coração, rins e cérebro, e como entidade isolada está entre as mais frequentes morbidades do adulto. Desse modo, a doença hipertensiva tem se constituído num dos mais graves problemas de saúde pública (Péres et al., 2003).

O tratamento farmacológico é realizado com um ou com a associação de fármacos anti-hipertensivos, sendo estes: diuréticos, betabloqueadores, simpatolíticos de ação central, antagonistas dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina II (Mion Junior et al., 2001).

A hidroclorotiazida (HTZ, Figura 1), 6-cloro-3,4-dihidro-7-sulfonamida-2H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido é um diurético da classe das benzotiazidas, sintetizada na década de 1950, e amplamente utilizada na prática clínica, como diurético, adjuvante ao tratamento da hipertensão e, na redução do edema associado à insuficiência cardíaca congestiva. Administrada por via oral, nas doses de 25 e 50 mg é encontrada no mercado na forma farmacêutica comprimidos (Goodman & Gilman, 2007).

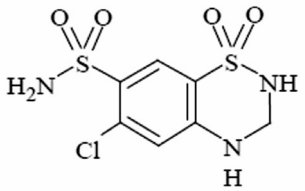

Figura 1 – Estrutura química da hidroclorotiazida

Autor correspondente: Maria Betânia de Freitas - Faculdade Pitágoras de Ensino Superior de Belo Horizonte - Rua Timbiras, nº 1.375 - Funcionários CEP.30.160-041 - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil - e-mail: mariafb@pitagoras.com.br

A HTZ consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) devido à sua relevância para a saúde pública como medicamento utilizado na insuficiência cardíaca, como anti-hipertensivo diurético e como diurético (Brasil, 2010a). Está disponibilizada pelo Programa "Farmácia Popular do Brasil", criado pelo Governo com o intuito de ampliar o acesso aos medicamentos para as doenças mais comuns entre os cidadãos. Desde fevereiro de 2011, os medicamentos indicados para o tratamento de hipertensão e diabetes, através da campanha "Saúde Não Tem Preço", passaram a ser dispensados a custo zero nas farmácias e drogarias credenciadas no Programa "Aqui Tem Farmácia Popular", entre eles a HTZ (Brasil, 2010b; 2010c).

A HTZ trata-se de um pó cristalino branco ou quase branco e inodoro, muito pouco solúvel em água, solúvel em acetona, pouco solúvel em etanol e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos; apresenta ponto de fusão entre 266 e 270 ºC, com decomposição (Farmacopeia Brasileira, 2010b).

Esse fármaco foi inicialmente classificado como pertencente à classe III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, altamente solúvel e com baixa permeabilidade (Amidon et al., 1995). Posteriormente um estudo realizado por Löbenberg & Amidon (2000) caracterizou a HTZ como pouco solúvel e pouco permeável, portanto o fármaco foi classificado como classe IV do SCB.

A biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis geralmente é limitada pela velocidade de dissolução e, associada à característica de baixa permeabilidade, pode comprometer a ação terapêutica do fármaco (Rosa, 2005; Santos, 2008). Nessa condição, a composição qualitativa e quantitativa da forma farmacêutica, nesse estudo, comprimidos, bem como a tecnologia farmacêutica empregada, pode ser determinante na biodisponibilidade do fármaco (Lamolha & Serra, 2007).

Diante das diferentes especialidades farmacêuticas disponibilizadas ao mercado, destaca-se o medicamento genérico (Brasil, 1999), pois possui como vantagem sobre o medicamento referência o fato de apresentar menor preço, devido ao baixo investimento em pesquisa e propaganda (Wuelton et al., 2005).

A fim de verificar o comprometimento das indústrias farmacêuticas na produção dos medicamentos disponibilizados no mercado, os autores deste trabalho propõem um estudo comparativo da qualidade de HTZ 25 mg em quatro especialidades farmacêuticas, sendo o medicamento referência e três marcas de genéricos e, avaliam se há influência dos excipientes utilizados na composição dos comprimidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

As amostras de comprimidos de HTZ 25 mg, adquiridos anonimamente em drogarias da cidade de Belo Horizonte - MG, foram identificadas neste trabalho como Referência (R, V: 08/2013), Genérico 1 (G1, V: 04/2013), Genérico 2 (G2, V: 04/2013) e Genérico 3 (G3, V: 09/2012).

Os ensaios de qualidade foram realizados conforme descrito na Farmacopeia Brasileira, volumes 1 e 2 (2010a; 2010b).

Determinação de peso

Foram pesados individualmente vinte comprimidos de cada amostra, em balança analítica (Marte® - Modelo: AY220). Calculou-se o peso médio, desvio padrão relativo (DPR) e verificou-se a variação entre o menor e maior peso, expresso em porcentagem.

Teste de Dureza

Foram utilizados dez comprimidos de cada amostra. Antes de cada determinação foi eliminado qualquer resíduo contido no durômetro manual (Nova Ética® - Modelo: 298). Foi obedecida sempre a mesma orientação do comprimido. Os resultados foram expressos como a média dos valores obtidos nas determinações de cada amostra.

Teste de Friabilidade

Foram pesados vinte comprimidos de cada amostra e submetidos a 100 rotações (25 rpm) no friabilômetro (Nova Ética® - Modelo: 300). Decorridos 4 minutos, os comprimidos foram retirados do aparelho, limpos para remoção de qualquer resíduo de pó da superfície e pesados novamente. A partir dos pesos inicial e final de cada amostra, calculou-se a quantidade de pó perdida e o valor foi expresso em porcentagem.

Teste de Desintegração

Seis comprimidos de cada amostra foram colocados separados nos seis tubos da cesta do desintegrador (Nova Ética® - Modelo: 298) e adicionou-se um disco a cada um dos tubos. Utilizou-se água destilada como líquido de imersão e mantida a 37 ± 1 ºC. No momento em que os seis comprimidos foram completamente desintegrados o processo foi interrompido e anotou-se o tempo necessário para desintegração do último comprimido.

Identificação e Doseamento

Para realização da identificação e do doseamento, foram pesados e pulverizados vinte comprimidos de cada amostra. A quantidade de pó equivalente a 30 mg de HTZ e 50 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 M, foi agitado em agitador magnético (Biomixer® - Modelo: 78HW-1) durante 20 minutos. Após agitação, o conteúdo foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com o mesmo solvente. A solução foi homogeneizada e filtrada. Uma alíquota de 5 mL foi transferida, utilizando-se bureta de capacidade adequada, para um balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com água. Foi preparada, nas mesmas condições, uma solução de HTZ substância química de trabalho (SQT) (Pharma Nostra®, L: 09010202A, F: 10/2008, V: 10/2012) a 15 µg/mL. As soluções foram analisadas no espectrofotômetro (Femto®

- Modelo: Cirrus 80 ST) por varredura espectral (λ 200 – 400 nm) para identificação e, a partir das absorvâncias em λ 273 nm foi calculado o teor de HTZ. O solvente foi utilizado como branco.

Uniformidade de Doses Unitárias

De acordo com a dose e proporção de HTZ nos comprimidos, a uniformidade de doses unitárias foi feita por uniformidade de conteúdo. Dez comprimidos de cada amostra foram pesados e pulverizados individualmente. Cada comprimido pulverizado foi agitado com 50 mL de NaOH 0,1 M, em agitador magnético por 20 minutos. Após agitação, o conteúdo do béquer foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com o mesmo solvente. A solução foi homogeneizada e filtrada. Uma alíquota de 6 mL, medida em bureta com capacidade adequada, foi transferida para um balão volumétrico de 100 mL e o volume foi completado com água. As soluções foram analisadas por espectrofotometria-UV em λ 273 nm, utilizando-se o solvente como branco. Foi calculado o Valor de Aceitação (VA).

Teste de Dissolução

Seis comprimidos de cada amostra foram utilizados para realização do teste. Utilizou-se 900 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,1 M como meio de dissolução mantido a 37 ± 0,5 ºC, no dissolutor (Nova Ética® - Modelo: 299), utilizou-se cestas, como aparelhagem a 100 rpm por um tempo de 30 minutos. Decorrido este tempo, foi retirada uma alíquota de 50 mL e filtrada posteriormente. Do filtrado foram coletados 9 mL, utilizando-se bureta de capacidade adequada e tranferiu-se para balão volumétrico de 25 mL completando-se o volume com HCl 0,1 M. As soluções foram analisadas por espectrofotometria-UV em λ 273 nm, utilizando-se o solvente como branco. Foi calculada a porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida em 30 minutos.

RESULTADOS

Determinação de peso

Por se tratar de amostras do tipo comprimidos não-revestidos e o peso médio encontrado maior que 80 mg e menor que 250 mg, o limite de variação permitido é de ± 7,5 %. Foram calculadas as variações mínimas e máximas a partir do peso médio de cada amostra (Tabela 1). Os dados encontrados indicam conformidade quanto ao teste. Todas as amostras apresentaram pequena variação entre os valores mínimos e máximos de pesos sendo relevante ressaltar que no medicamento G3 a variação de peso foi uniforme, ou seja, ± 1,63 % e, mesmo no G2 que apresentou maior variabilidade nos limites, - 1,20 % e + 3,61 %, nota-se baixos valores. Todas as amostras apresentaram DPR entre os valores de pesos das 20 unidades inferior a 2 %, o que indica homogeneidade da distribuição de peso dos comprimidos durante a compressão.

Tabela 1 – Resultados encontrados no teste de Determinação de Peso para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)

Amostra	Peso médio (g)	DPR (%)	PI - PS (g)	Variação (%)
R	0,110	1,57	0,107 - 0,112	2,73 – 1,82
G1	0,121	1,63	0,118 - 0,125	2,48 – 3,31
G2	0,083	1,47	0,082 - 0,086	1,20 – 3,61
G3	0,123	1,13	0,121 - 0,125	1,63 – 1,63

DPR = desvio padrão relativo; PI = peso inferior; PS = peso superior

Testes de Dureza, Friabilidade e Desintegração

As médias dos valores de dureza encontrados em cada amostra variaram entre 2,5 e 5,5 kgf. Todas as amostras apresentaram baixa perda de pó, < 0,4 %, em conformidade ao preconizado (< 1,5%). Para comprimidos não-revestidos, o tempo máximo estabelecido para a desintegração é 30 minutos, assim, as quatro amostras cumpriram o teste (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados encontrados nos testes de Dureza, Friabilidade e Desintegração para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)

Amostra	Dureza (kgf)	Friabilidade (%)	Tempo de Desintegração
R	3,5	0,288	2'14"
G1	5,5	0,229	7'01"
G2	2,5	0,360	28"
G3	4,0	0,237	5'59"

Identificação, Doseamento e Uniformidade de Doses Unitárias

A sobreposição dos espectros obtidos após varredura das amostras (λ 200 a 400 nm) indica máximos de absorção semelhantes aos obtidos por varredura da HTZ SQT (Figura 2), confirmando a identidade dos comprimidos.

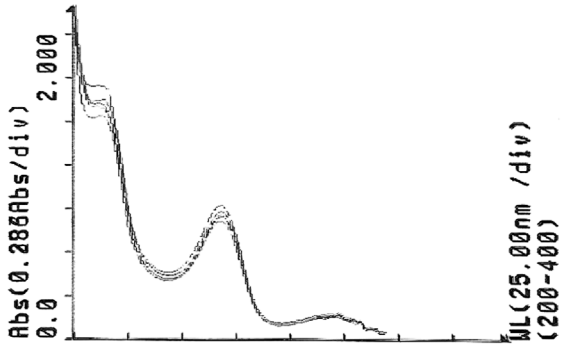

Figura 2 – Espectros ultravioleta λ 200-400 nm obtidos por varredura das soluções de HTZ SQT 15 µg mL^{-1} e das amostras dos comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)

As quatro amostras apresentaram resultados satisfatórios quanto ao teor, ou seja, o fármaco encontra-se na faixa de especificação preconizada pela Farmacopeia Brasileira (2010b) não sendo menor que 93,0 % e nem maior que 107,0% da quantidade declarada de HTZ. (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados de Doseamento para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)

Amostra	Teor (%)
R	94,07
G1	95,22
G2	95,37
G3	94,36

Para o ensaio de uniformidade de doses unitárias, feito por uniformidade de conteúdo, as quatro amostras dos comprimidos de HTZ apresentaram VA calculado para as dez primeiras unidades testadas de cada formulação menor que 15 (L_1), portanto adequados (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados de Uniformidade de Conteúdo para os comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)

Amostra	ẋ *	S**	VA***
R	95,514	1,360	3,263
G1	95,080	1,465	3,516
G2	96,382	1,196	2,871
G3	94,791	0,860	2,064

*ẋ: média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada (n = 10)
**s: desvio padrão
***VA: Valor de aceitação

Teste de dissolução

A Farmacopeia Brasileia (2010b) preconiza que não menos que 60 % da quantidade declarada de HTZ se dissolvem em 30 minutos (Figura 3), portanto as quatro amostras apresentam-se em conformidade.

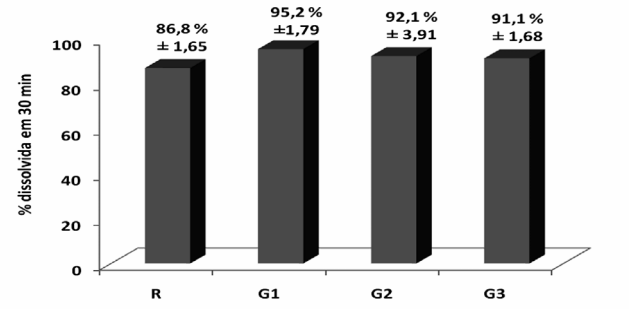

Figura 3 – Porcentagem de HTZ 25 mg dissolvida em 30 minutos (média ± desvio padrão) nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)

DISCUSSÃO

A homogeneidade de peso entre as unidades de um mesmo lote é verificada pelo ensaio de determinação de peso. Os limites de variações encontrados para as amostras analisadas indicam adequada tecnologia de processo em relação à pesagem dos pós, mistura e compressão. Os baixos valores encontrados para DPR entre os pesos das 20 unidades testadas de cada amostra é um importante indicativo da conformidade na distribuição dos pós na etapa de produção.

Os ensaios de dureza e friabilidade avaliam a resistência mecânica dos comprimidos e podem predizer a desintegração. O Teste de Dureza apresenta-se como informativo na FB 5 ed. Os resultados de dureza e friabilidade indicam adequada resistência mecânica dos comprimidos analisados, o que garante integridade física do medicamento no ato da dispensação.

Nota-se que os comprimidos que apresentaram menor tempo de desintegração também apresentaram menor dureza e maior friabilidade e, os comprimidos que apresentaram maior tempo de desintegração também apresentaram maior dureza e menor friabilidade.

Essa relação é coerente com o padrão de resistência mecânica dos comprimidos, mas não pode ser estabelecida como regra. A resistência mecânica dos comprimidos é definida pela técnica de compressão empregada, pela densidade e pelas propriedades de fluxo dos pós (ativos e excipientes). Os excipientes e suas finalidades nos comprimidos de HTZ 25 mg estão listados na Tabela 3.

Tabela 3 – Composição dos comprimidos de HTZ 25 mg nos medicamentos referência (R), genérico 1 (G1), genérico 2 (G2) e genérico 3 (G3)

Excipientes	Função	R	G1	G2	G3
Lactose	Diluente	X	X	-	X
Amido	Diluente, desintegrante, aglutinante, antiaderente	X	X	X	X
Celulose Microcristalina	Diluente, aglutinante, antiaderente	-	X	X	X
Estearato de Magnésio	Deslizante, lubrificante, antiaderente	X	X	X	X
Dióxido de Silício	Deslizante	-	-	X	-
Talco	Deslizante e antiaderente	-	-	X	-

O emprego dos excipientes na composição dos comprimidos de HTZ 25 mg justifica-se por ser uma forma farmacêutica sólida oral de liberação convencional, ou imediata, pronta para liberar o fármaco rapidamente após a administração, sendo empregados nessas formulações diluentes solúveis, agentes desintegrantes e/ou outros recursos que favorecem as etapas de desintegração, liberação e dissolução do fármaco no meio (Costa & Lobo, 1999; Alderborn, 2005).

Apesar do teste de dureza ser informativo, trata-se de uma característica importante na definição de algumas variáveis do processo produtivo como escolha de excipientes e concentrações adequadas e tipo de compressão empregada na formulação do comprimido, principalmente quando o ativo apresentar baixa compressibilidade. O medicamento G2 apresentou a menor dureza, a maior perda de pó e a

menor desintegração, ou seja, a menor resistência mecânica de todas as amostras. Esse comportamento pode ser justificado pela força de compressão empregada no processo produtivo, pela umidade existente nos comprimidos ou pelo baixo valor de peso médio (83 mg). Comprimidos pequenos tendem a apresentar maior fragilidade, fato que pode justificar a utilização de adjuvantes de diferentes propriedades na amostra G2.

O medicamento referência foi o que apresentou a segunda menor dureza. Observou-se que a baixa dureza dessa amostra, associada ao material resistente do blíster, comprometeu a integridade física no ato da retirada dos comprimidos. Foi necessário exercer uma força maior, pelo fato da embalagem primária ser mais resistente, fazendo com que os comprimidos partissem neste momento. Este inconveniente também foi observado por Bueno et al. (2011). A baixa dureza do comprimido referência pode ser justificada pela ausência de celulose microcristalina, um importante agente aglutinante utilizado para agregar substâncias não compressíveis.

A resistência física dos comprimidos é uma característica fundamental a ser considerada na etapa de desenvolvimento farmacotécnico, pois pode comprometer a administração da dose terapêutica devido à perda de pó e fragmentos ou modificar o desempenho da forma farmacêutica nas etapas de desintegração e dissolução *in vivo*.

O adequado teor de HTZ nas amostras indica a administração de doses em quantidade terapêutica e, complementar a essa característica o ensaio de uniformidade de conteúdo indica distribuição homogênea do fármaco na forma farmacêutica, pertinente à posologia eficaz para o efeito diurético.

O ensaio de dissolução é relevante em análises farmacêuticas, pois prediz a quantidade do fármaco disponível para a absorção. Mesmo que a HTZ seja pouco solúvel e pouco permeável (SCB IV), o que caracteriza fármacos cuja solubilidade possa ser uma etapa limitante à absorção, nota-se que todas as amostras apresentaram dissolução adequada no tempo preconizado. Os baixos valores encontrados de desvio padrão para as seis unidades testadas, < 4 %, indicam homogeneidade na dissolução dos comprimidos de cada amostra. A proximidade dos valores encontrados para a dissolução das amostras R, G1 e G3 pode ser justificada pela semelhante composição dos comprimidos, ou seja, presença de excipientes em comum. Outro fator relevante está relacionado à concentração utilizada de cada um deles e à qualidade das matérias primas. Mesmo que o G2 tenha apresentado maior desvio padrão em relação aos demais, a análise estatística dos dados encontrados no teste de dissolução para as quatro amostras indica que não há diferença significativa a 5 % de probabilidade ($p > 0,05$), ou seja, os diferentes excipientes utilizados não modificaram as características de dissolução da HTZ.

Mahle et al. (2007) avaliaram o perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida referência, similar e dois genéricos comercializados no Brasil, observando que as amostras apresentaram equivalência farmacêutica segundo os parâmetros de dissolução *in vitro*, dados que contribuem nesse trabalho para a demonstração de qualidade intercambiável entre especialidades farmacêuticas. Portanto as indústrias cumprem com as especificações de qualidade dos seus produtos disponibilizados no mercado, principalmente em relação à proposta dos medicamentos genéricos e similares.

ABSTRACT

Comparative study of the influence of excipients on the quality of 25 mg hydrochlorothiazide tablets of reference and generic drugs

Hydrochlorothiazide (HTZ) is a diuretic used in the treatment of hypertension. In order to verify the physical and chemical quality of the pills on the market, the authors proposed to assess one reference (R) and three generic (G1, G2 and G3) 25 mg HTZ tablets sold in Brazil, as stipulated in the Brazilian Pharmacopeia (5th ed.), and to determine if the excipients affect the quality of the tablets. The samples were identified by UV spectrophotometry and found to have acceptable mass, within the limits of variation. The results of tests for hardness, friability, disintegration, R (3.5 kgf, 0.29% and 2'14"), G1 (5.5 kgf, 0.23% and 7'01"), G2 (2.5 kgf, 0.36% and 0'28") and G3 (4.0 kgf, 0.24% and 5'59"); uniformity of dosage units, R (3.26), G1 (3.52), G2 (2.88) and G3 (2.06); dissolution R (86.89%), G1 (95.21%), G2 (92.11%) and G3 (91.16%) and HTZ content from 93.0% to 107.0%, R (94.07%), G1 (95.22%), G2 (95.37%) and G3 (94.36%), indicate that the manufacturers comply with the quality required of their products on sale in Brazil, especially in relation to the standards for generics. The statistical analysis indicates no significant difference in the quality of medicines regarding the influence of the excipients.
Keywords: Hydrochlorothiazide. Reference and generic drugs. Excipients and quality of drugs.

REFERÊNCIAS

Alderborn G. Comprimidos e compressão. In: Aulton, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. Pharm Res. 1995;12(3):413-20.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Lei dos Genéricos. Brasília, Diário Oficial da União, 11 de fevereiro de 1999. Seção 1. p.1.

Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) [Internet]. 2010a. [citado 2011 set 06]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rename_2010.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Elenco oficial dos medicamentos disponibilizados pela rede pública do programa Farmácia Popular [Internet]. 2010b [citado 2011 abr 25]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Elenco_Medicamentos_FPB.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Farmácia Popular do Brasil [Internet]. 2010c [citado 2011 abr]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1095.

Bueno CS, Weber D, Moreira AC. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. Rev Bras Cien Farm. 2011;(91):126-32.

Corrêa TD, Namura JJ, Silva CAP, Castro MG, Meneghini A, Corrêa CF. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Arq Med ABC. 2006;31(2):91-101.

Costa P, Lobo JMS. Formas farmacêuticas de liberação modificada. Rev Port Farm. 1999;49(4):181-90.

Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010a. p. 59-76. Vol. 1.

Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010b. Vol. 2.

Goodman LS, Gilman AG. As bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill; 2007.

Lamolha MA, Serra CHR. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida. Rev Bras Ciênc Farm. 2007;(43):435-46.

Löbenberg R, Amidon GA. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standard. Eur J Pharm Biopharm. 2000;50(1):3-12.

Mahle F, et al. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2007;28(3):265-71.

Mion Junior DM, Pierin AMG, Guimarães A. Tratamento da hipertensão arterial – respostas de médicos a um inquérito. Rev Ass Med Brasil. 2001;47(3):249-54.

Péres DS, Magna JM, Viana LA. Portador de hipertensão arterial: atitudes, crenças, percepções, pensamentos e práticas. Saúde Pública. 2003;37(5):635-42.

Rosa TCC. Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos. [Tese]. Rio de Janeiro: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.

Santos AS. Avaliação das propriedades de estado sólido de dispersões de hidroclorotiazida em polivinilpirrolidona. [Tese]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008.

Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH [Internet]. Hipertensão. 2011 [citado 2011 set 01]. Disponível em: http://www.sbh.org.br/geral/hipertensao.asp.

Wuelton MM, Gisely CM, Gustavo KM, Dirce VH, Raquel ST. Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares. Rev Bras Ciênc Farm. 2005;41(3):333-43.

Recebido em 21 de março de 2012

Aceito para publicação em 06 de junho de 2012