



Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula

Chorilli, M.¹; Souza, A.A.²; Corrêa, F.²; Salgado, H.R.N.^{3*}

¹Curso de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, PUCCAMP, Campinas, SP, Brasil.

²Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP, Piracicaba, SP, Brasil.

³Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

Recebido 06/11/2009 / Aceito 13/05/2010

RESUMO

Com o avanço da tecnologia e das pesquisas envolvendo liberação de fármacos, modernização de testes e maior ênfase da previsibilidade de efeitos terapêuticos por meio dos testes *in vitro*, os testes de dissolução e os estudos de perfis de dissolução têm ganhado cada vez mais importância. Apesar de terem sido introduzidos inicialmente como uma forma de caracterizar o perfil de liberação de fármacos pouco solúveis, atualmente os testes de dissolução fazem parte das monografias de quase todas as formas farmacêuticas sólidas orais. Este trabalho teve como objetivo estudar o perfil de dissolução (porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo) dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina 500 mg na forma farmacêutica de cápsulas. Foram analisadas três especialidades farmacêuticas (referência, genérico e similar), os quais foram submetidos ao teste de dissolução e perfil de dissolução *in vitro*. Os resultados obtidos no teste de dissolução permitem concluir que as amostras encontraram-se de acordo com as especificações e o perfil de dissolução deste medicamento, nesta forma farmacêutica, é considerado de dissolução rápida (85% de fármaco dissolvido em 15 minutos). Portanto, existe uma grande semelhança entre as curvas obtidas, o que sugere que se trata de equivalentes farmacêuticos.

Palavras-chave: Cefalexina. Perfil de dissolução. Medicamento referência. Medicamento genérico. Medicamento similar.

INTRODUÇÃO

A liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida pode envolver três etapas fundamentais:

desintegração, desagregação e, finalmente, dissolução (Tingstad, 1978; Abuzarur-Aloul et al., 1997; Adams et al., 2001).

A dissolução pode ser definida de forma simplificada como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O ensaio de dissolução nada mais é que um teste físico no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formadas durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos (Chowdary & Rajyalakshimi, 1987). Em função disso, os estudos de dissolução *in vitro* tornaram-se fundamentais para assegurar a qualidade das formulações sólidas orais, bem como para permitir a otimização das mesmas quando em desenvolvimento. Dessa forma, a velocidade pela qual o processo de dissolução ocorre determinará a liberação do fármaco e a sua absorção (Banakar, 1992; Manadas et al., 2002; Nery et al., 2007).

Considerando-se que os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, torna-se importante avaliar o impacto de fatores que interferem na dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo (Arancibia et al., 1992).

Existem três categorias de ensaios de dissolução para medicamentos de liberação imediata, os quais permitem avaliar e comparar a cinética e eficiência de dissolução de um determinado produto: ensaio de dissolução de um único ponto; ensaio de dissolução de dois pontos e perfis de dissolução. Os perfis de dissolução, os quais são obtidos a partir da porcentagem dissolvida de fármaco em diferentes tempos de amostragem, permitem uma análise mais conclusiva (Del Comune et al., 1996; Yague et al., 1996; Serra, 1998; Storpirtis & Rodrigues, 1998; Brasil, 2002; Marcolongo, 2003).

No Brasil, a implantação de medicamentos genéricos, a partir da lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999, foi uma tentativa de tornar os medicamentos mais acessíveis, já que,

Autor correspondente: Prof. Dr. Hérica Regina Nunes Salgado - Departamento de Fármacos e Medicamentos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara UNESP - Rodovia Araraquara-Jaú, km 1 - CEP. 14801-902 - Araraquara SP - Brasil. - telefone: (16) 33016967 - e-mail: salgadoh@fcfar.unesp.br

inegavelmente, tais produtos constituem-se uma alternativa economicamente mais viável que os medicamentos de marca ou inovadores. Entretanto, outra categoria de produtos existentes no mercado farmacêutico brasileiro, os “similares” ocupam, ainda, posição de destaque (Brasil, 1999; Pita et al., 2004).

A cefalexina é uma cefalosporina de primeira geração, pertencente ao grupo dos antibióticos β -lactâmicos clássicos, que apresentam as mesmas características estruturais das penicilinas. É um antibiótico de amplo espectro, largamente utilizado no Brasil e comercializado nas formas farmacêuticas de comprimido revestido e cápsula, por diferentes laboratórios farmacêuticos. A cefalexina é levemente solúvel na água e possui alta permeabilidade, o que a caracteriza como um antibiótico pertencente à classe 2 da classificação biofarmacêutica (Kasim et al., 2004; Fagerholm, 2007; Serra & Storpirtis, 2007; Fenner et al., 2008).

O presente estudo teve como objetivo estudar o perfil de dissolução (porcentagem de fármaco dissolvido versus tempo) dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina 500 mg na forma farmacêutica de cápsulas.

MATERIAL E MÉTODOS

Substâncias e condições do experimento

Utilizou-se cefalexina padrão primário USP (Rockville, MD, USA) com teor declarado de 96,2%. Foram analisadas três especialidades farmacêuticas na forma farmacêutica cápsula contendo cefalexina disponibilizadas no mercado nacional, designadas como referência (Keflex[®], Eli Lilly), genérico e similar, na concentração de 500 mg.

Um equipamento Erweka modelo DT 80 foi utilizado para a avaliação do perfil de dissolução das cápsulas. As condições experimentais atenderam o preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988) e The United States Pharmacopeia (2009) utilizando aparato 1, velocidade de agitação de 100 rotações por minuto (rpm) e água como meio de dissolução. O estudo foi realizado com seis unidades de cada especialidade farmacêutica, sendo coletadas alíquotas nos tempos de 2, 5, 7, 10, 15, 30 e 60 minutos. A porcentagem dissolvida de cada amostra foi determinada em espectrofotômetro UV/VIS Milton Roy Modelo 3000, no comprimento de onda de 262 nm, com o auxílio de curva analítica previamente construída.

Curva analítica

Quantidade adequada de padrão foi pesada, dissolvida e diluída em água purificada, de forma a obter concentração final de 200 $\mu\text{g/mL}$. Essa solução foi usada como solução-estoque. A curva analítica foi preparada a partir de diluições volumétricas da solução-estoque, utilizando como diluente água purificada. As concentrações resultantes foram: 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40 e 55 $\mu\text{g/mL}$. Os valores de absorvância foram determinados espectrofotometricamente no comprimento de onda de 262 nm, utilizando como branco água destilada. Os resultados obtidos correspondem à

média de três determinações, os quais foram relacionados para a construção da curva analítica. A equação da reta foi obtida por regressão linear.

Teste de dissolução

Adicionou-se 900 mL de água purificada e deareada nas cubas de dissolução, mantendo a temperatura em $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$. As cápsulas foram colocadas nos cestos, empregados como dispositivo de agitação. O sistema foi mantido sob agitação a 100 rpm durante 30 minutos. Após este período, alíquota de 5 mL foi coletada, filtrada em filtro Millipore 0,45 μm , diluída e a porcentagem dissolvida determinada em espectrofotômetro a 262 nm.

Perfil de dissolução

Procedeu-se como descrito no Teste de dissolução e após dois minutos, retirou-se uma alíquota de 5 mL de cada uma das seis cubas, filtrou-se em filtro Millipore 0,45 μm e diluiu-se a amostra. Repetiu-se este procedimento para os tempos 5, 7, 10, 15, 30 e 60 minutos. Após cada coleta, o meio de dissolução foi repostado com o mesmo volume de água destilada. Após homogeneização das soluções, determinou-se a porcentagem dissolvida em espectrofotômetro a 262nm.

RESULTADOS

Curva analítica

A Tabela 1 apresenta os valores de absorvância e as respectivas concentrações de cefalexina utilizadas na preparação da curva analítica do fármaco (Figura 1).

A curva analítica apresentou coeficiente de correlação = 1, valor satisfatório para utilização da equação da reta nos cálculos do teste de dissolução e perfil de dissolução.

Tabela 1. Valores de absorvância e as respectivas concentrações de cefalexina utilizadas na preparação da curva analítica

Absorvância (nm)	Concentração ($\mu\text{g/mL}$)
0,029	1,25
0,059	2,5
0,114	5
0,222	10
0,446	20
0,888	40
1,220	55

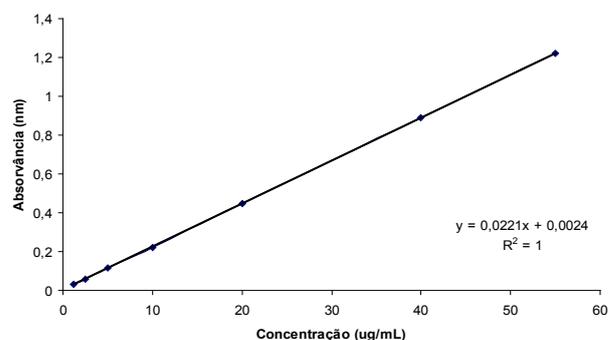


Figura 1. Curva analítica de cefalexina (concentração ($\mu\text{g/mL}$) x absorvância).

Teste de dissolução

Utilizando a equação da reta obtida pela curva analítica (Figura 1), a porcentagem dissolvida de fármaco foi determinada para os medicamentos referência, similar e genérico (Tabela 2 e Figura 2).

Segundo a The United States Pharmacopeia (2009) não menos que 80% da quantidade rotulada (T) têm que estar dissolvido após o tempo determinado. A amostra será satisfatória quando os resultados preencherem às seguintes exigências:

Estágio E1: em um primeiro estágio (E1) são testadas seis unidades. Se cada unidade individualmente apresentar resultado $\geq T + 5\%$, o produto será aprovado, não sendo necessário efetuar o segundo estágio;

Estágio E2: caso o critério para o primeiro estágio não seja atendido, repete-se o teste com mais seis cápsulas (E2). Se a média das doze unidades testadas (E1+E2) for $\geq T$ e se nenhuma das unidades testadas apresentarem resultados inferiores a T-15%, o resultado do teste será considerado satisfatório;

Estágio E3: caso o critério para o segundo estágio ainda não seja satisfatório, repete-se o teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (E1+E2+E3) for $\geq T$, se no máximo duas unidades apresentarem resultados inferiores a T-15% e nenhuma for inferior que T-25%, o produto poderá ser aprovado. Se a amostra não

satisfizer a este terceiro critério, o produto é reprovado (The United States Pharmacopeia, 2009).

Observou-se, pela Tabela 2, em comparação com as especificações da The United States Pharmacopeia (2009), que as amostras de cefalexina nas cápsulas dos medicamentos referência, genérico e similar, estão dentro dos limites especificados. Conforme descrito anteriormente nos critérios de aceitação para o teste de dissolução, as seis unidades testadas no estágio E1 devem apresentar individualmente resultado $\geq T + 5\%$. Ao observar os resultados da Tabela 2, verifica-se que todos os valores encontrados estão dentro destes parâmetros. Dessa forma, as amostras estão satisfatórias e não é necessário efetuar o segundo estágio.

Tabela 2. Porcentagem dissolvida dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina 500 mg na forma farmacêutica de cápsulas após 30 minutos de dissolução (meio de dissolução: água purificada; temperatura: $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$; agitação: 100 rpm).

Unidade	Medicamento		
	Referência	Genérico	Similar
1	101,0%	98,6%	96,2%
2	105,0%	99,6%	100,0%
3	103,0%	99,0%	99,0%
4	102,0%	99,4%	97,2%
5	104,0%	98,6%	98,0%
6	103,0%	100,4%	98,6%

Os valores correspondem à porcentagem dissolvida para cada uma das seis unidades testadas no estágio E1. No ensaio empregou-se: meio de dissolução = 900 mL de água purificada e deareada; temperatura = $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$; aparato = 1 (cesta); velocidade de agitação = 100 rpm e leitura = 262 nm.

Perfil de dissolução

A Tabela 3 e a Figura 2 exibem os valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens de cefalexina 500 mg dissolvida em função do tempo (minutos), a partir dos medicamentos referência, genérico e similar.

Tabela 3. Valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens de cefalexina 500 mg dissolvida em função do tempo (minutos), a partir dos medicamentos referência, genérico e similar

Medicamento	Tempo (min)						
	2	5	7	10	15	30	60
	Concentração (%)						
Referência	5,37 \pm 1,095	41,56 \pm 2,68	61,72 \pm 4,29	77,62 \pm 2,52	96,91 \pm 2,06	104,7 \pm 1,85	100,47 \pm 1,21
Genérico	11,22 \pm 0,88	50,64 \pm 3,08	60,39 \pm 2,31	79,66 \pm 3,62	91,24 \pm 1,96	97,45 \pm 1,54	97,26 \pm 2,09
Similar	5,00 \pm 0,92	42,59 \pm 5,79	59,64 \pm 2,56	78,49 \pm 7,72	93,68 \pm 5,07	98,60 \pm 3,48	96,97 \pm 3,52

Os valores correspondem à média de seis determinações \pm desvio-padrão. No ensaio empregou-se: meio de dissolução = 900 mL de água purificada e deareada; temperatura = $37 \pm 0,3^\circ\text{C}$; aparato = 1 (cesta); velocidade de agitação = 100 rpm e leitura = 262 nm.

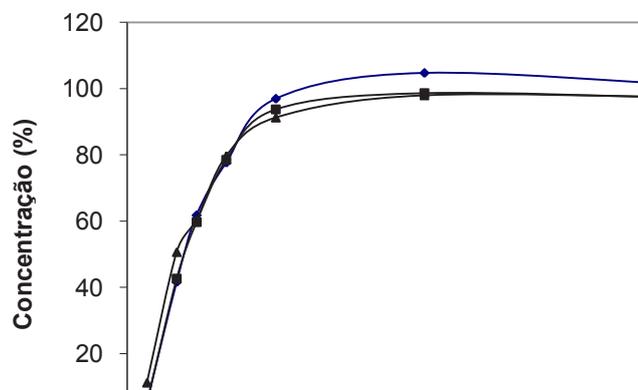


Figura 2. Perfis de dissolução da cefalexina 500 mg, a partir das cápsulas de medicamentos referência genérico e similar em água purificada e deareada a 37°C , velocidade de agitação a 100 rpm. Os valores correspondem à média de seis determinações.

A Tabela 4 exibe o coeficiente de variação (CV) obtido a partir dos valores das médias \pm desvios-padrão das

porcentagens de cefalexina 500 mg dissolvida em função do tempo (minutos), a partir dos medicamentos referência, genérico e similar.

Tabela 4. Coeficiente de variação (CV) obtido a partir dos valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens de cefalexina 500 mg dissolvida em função do tempo (minutos), a partir dos medicamentos referência, genérico e similar

Medicamento	Tempo (min)						
	2	5	7	10	15	30	60
	Coeficiente de variação (CV)						
Referência	17,69	6,45	6,96	3,25	2,13	1,77	1,21
Genérico	7,86	6,09	3,82	4,55	2,15	1,57	2,14
Similar	18,40	13,60	4,29	9,83	5,41	3,53	3,63

DISCUSSÃO

Atualmente, não existem nas farmacopéias procedimentos para a realização e avaliação do perfil de dissolução. Entretanto, a Resolução no 310 da ANVISA de

1º de setembro de 2004, apresenta um guia para realização de tal estudo. Segundo esta resolução, nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido, os fatores F1 (indica a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta que corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis) e F2 (indica a similaridade da porcentagem dissolvida entre dois perfis) perdem seu poder discriminatório, não sendo necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. Esta mesma resolução orienta que, para permitir o uso de médias, o coeficiente de variação para os primeiros pontos (até 15 minutos) não devem exceder 20%. Para os demais pontos, considera-se o máximo de 10% (Brasil, 2004).

Devido ao fato dos medicamentos apresentarem rápida dissolução (mais que 85,0% em 15 minutos), como mostra a Tabela 3 e Figura 2, os fatores F1 e F2 foram desconsiderados, visto perderem o seu poder discriminatório. Assim, foi possível trabalhar somente com os resultados das médias, já que no tratamento estatístico o coeficiente de variação foi menor que 20% nos primeiros 15 minutos e no restante do tempo menor que 10% (Tabela 4), o que é considerado adequado, sendo estatisticamente viável (Brasil, 2004).

Os dados apresentados na Tabela 3 permitem avaliar que não há uma diferença significativa nos valores das médias \pm desvios-padrão das porcentagens de cefalexina 500 mg dissolvida em função do tempo (minutos), a partir dos medicamentos referência, genérico e similar. A avaliação dos perfis de dissolução (Figura 2) obtidos a partir dos produtos em estudo indica que os medicamentos são semelhantes.

Assim, o perfil de dissolução permitiu concluir que este medicamento, nesta forma farmacêutica, é de dissolução rápida (85% de fármaco dissolvido em 15 minutos) e existe uma grande semelhança entre as curvas obtidas, o que sugere que se trata de equivalentes farmacêuticos.

Para assegurar a bioequivalência das amostras, no entanto, é necessária a realização de ensaios *in vivo*, verificando a velocidade e extensão de absorção do fármaco para as três amostras, através da determinação da concentração na circulação sistêmica ou excreção urinária em função do tempo, demonstrando desta forma a sua biodisponibilidade (Marzo & Balant, 1995; Storpirtis & Consiglieri, 1995; Benet, 1999).

AGRADECIMENTOS

PADC-FCF-Araraquara, DS-CAPEs, CNPq.

ABSTRACT

Study of dissolution profile of the pioneer brand name, generic and similar brand name pharmaceutical products containing cephalexin in the form of capsules

With recent advances in technology and research into drug delivery, the modernization of tests and greater emphasis on the predictability of therapeutic effect by means of *in vitro* tests, the dissolution test and the

study of dissolution profiles are gaining more and more importance. Though introduced initially as a way of characterizing the release profile of poorly soluble drugs, dissolution tests are currently part of pharmacopoeial monographs on almost all the oral solid pharmaceutical forms. The objective of this study was to determine the dissolution profile (percent drug dissolved versus time) of the pioneer brand, generic and similar pharmaceutical capsules containing 500mg cephalexin. Three pharmaceutical brands (reference, generic and similar) were subjected to the dissolution test and *in vitro* dissolution profiles were recorded. From the results of the dissolution test, it was concluded that the samples met the acceptance criterion, as no difference was observed in the percentage of the drug dissolved in a standard time. The dissolution profile indicated that this medicine, in this pharmaceutical form, dissolves readily (85% of the drug dissolved in 15 minutes) and the curves showed great similarity, suggesting that the 3 brands are pharmaceutically equivalent.

Keywords: Cephalexin. Dissolution profile. Reference medicine. Generic medicine. Similar medicine.

REFERÊNCIAS

Abuzarur-Aloul R, Gjellan K, Sjolund M, Lofqvist M, Graffner C. Critical dissolution tests of oral systems based on statistically designed experiments. Screening of critical fluids and *in vitro/in vivo* modelling of extended release coated spheres. *Drug Dev Ind Pharm.* 1997; 23(8):749-60.

Adams E, Coomans D, Smeyers-Verbeke J, Massart DL. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. *Int J Pharm.* 2001; 226:107-25.

Arancibia A, Gai MN, Mella F. Biodisponibilidade de medicamentos. Santiago: Editorial Universitária; 1992.

Banakar UV. Pharmaceutical dissolution testing. New York: Marcel Dekker; 1992.

Benet LZ. Understanding bioequivalence testing. *Transplant Proc.* 1999; 31(suppl.3):75-95.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 310, de 01 de setembro de 2004. Determina a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução". Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 03 set. 2004. [citado 2009 jun 15] Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 84, de 19 de março de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 20 mar. 2002. [citado 2009 jun 15] Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre

- a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 11 fev. 1999. [citado 2009 jun 15] Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>.
- Chowdary KPR, Rajyalakshimi Y. Dissolution rate in modern pharmacy. East Pharm. 1987; 30(350):51-4.
- Del Comune AP, Storpirtis S, Kedor ERM. Avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo piroxicam e piroxicam-beta-ciclodextrina. Rev Farm Bioquim Univ S Paulo. 1996; 32(1):29-32.
- Fagerholm U. Evaluation and suggested improvements of the Biopharmaceutics Classification System (BCS). J Pharm Pharmacol. 2007; 59:751-7.
- Farmacopéia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1988.
- Fenner JA, Wiss K, Levin NA. Oral cephalixin for acne vulgaris: clinical experience with 93 patients. Pediatr Dermatol. 2008; 25(2):179-83.
- Kasim AN, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernäs H, Hussain AS, Junginger HE, Stavchansky SA, Midha KK, Shah VP, Amidon GL. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. Mol Pharm. 2004; 1(1):85-96.
- Manadas R, Pina ME, Veiga F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Rev Bras Ciênc Farm. 2002; 38(4):375-99.
- Marcolongo R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2003.
- Marzo A, Balant LP. Bioequivalence: an updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products. Arzneim Forsch Drug Res. 1995; 45(2):109-15.
- Nery CGC, Pianetti GA, Pires MAS, Moreira-Campos LM, Vianna-Soares CD. Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos. Rev Bras Ciênc Farm. 2007; 43(3):413-9.
- Pita NOG, Prates EC, Ferraz HG. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. Rev Bras Ciênc Farm. 2004; 40(3):309-15.
- Serra CHR, Storpirtis S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). Rev Bras Ciênc Farm. 2007; 43:79-88.
- Serra CHR. Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 1998.
- Storpirtis S, Consiglieri VO. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. Rev Farm Bioquim Univ S Paulo. 1995; 31(2):63-70.
- Storpirtis S, Rodrigues D. *In vitro* evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. Drug Dev Ind Pharm. 1998; 24(11):1101-7.
- Tingstad JE. Dissolution rate testing for the optimization of formulations. Pharm Ind. 1978; 40(7):751-7.
- USP. The United States Pharmacopeia. 32nd. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2009.
- Yugue RT, Ferraz HG, Yugue SC, Fernandes E, Storpirtis S. Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas sólidas de ação prolongada comercializadas no Brasil. Rev Farm Bioquim Univ S Paulo. 1996; 32(2):77-80.

