

# Comparação da dissolução dos medicamentos de Referência, genérico e Similar do cloridrato de ranitidina na forma Farmacêutica comprimido

Graziele Nogueira da Costa<sup>1</sup>  
 Joane Mágda Ribeiro<sup>1</sup>  
 Kelly Cristina Pacheco Coimbra<sup>1</sup>  
 Késia Amoselita Moraes<sup>1</sup>  
 Lorena Bruna Pereira de Oliveira<sup>2</sup>  
 Suellen Lima Januth de Oliveira<sup>1</sup>  
 Claudia Reis Godinho<sup>3</sup>  
 Zeina Calek Graize Trindade<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmicos do Curso de Farmácia – Faculdade de Ciências da Saúde – UNIVALE

<sup>2</sup>Orientadora - Curso de Farmácia – UNIVALE

<sup>3</sup>Co-orientadoras - Curso de Farmácia – UNIVALE

## Resumo

O cloridrato de ranitidina é considerado um potente antissecretório. Esse fármaco é classificado especificamente como antagonista dos receptores H<sub>2</sub> de histamina sendo utilizado no tratamento das desordens gástricas e duodenais. O teste de dissolução possui importância significativa no ramo das ciências farmacêuticas, com aplicação na rotina de controle de qualidade de fármacos, medicamentos, pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas. O presente trabalho teve como objetivo a comparação da dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cloridrato de ranitidina 150 mg na forma farmacêutica comprimido, utilizando um espectrofotômetro. As condições que permitiram a determinação da dissolução foi o aparelho dissolutor, contendo 900 mL de água destilada, mantida a 37 °C, durante 45 minutos. As análises foram realizadas em conformidade com a Farmacopeia Brasileira, 2010. Todas as amostras foram aprovadas no estágio (E1), pois apresentaram, individualmente, mais de 80% do fármaco dissolvido. Os resultados obtidos no teste de dissolução permitem concluir que as amostras encontraram-se de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira.

Palavras-chave: Dissolução, Cloridrato de ranitidina, Controle de qualidade, Comprimidos revestidos.

## Abstract

Ranitidine hydrochloride is a potentate-secretory drug. Specifically, it is an antagonist of the histamine H<sub>2</sub> receptor and is used in the treatment of gastric and duodenal disorders. The dissolution test is of considerable importance in the field of pharmaceutical sciences, with applications in quality control of drugs, medications, and research and development of pharmaceuticals. This study aimed to compare the dissolution of reference drugs, generic and similar containing ranitidine hydrochloride 150 mg in the pharmaceutical tablet form, using a spectrophotometer. The conditions which allowed determining the dissolution was dissolutor apparatus containing 900 ml of distilled water maintained at 37 ° C for

45 minutes. Analyses were performed in accordance with the Brazilian Pharmacopoeia, 2010. All samples were approved in stage (E1), because individually, they presented more than 80% of the drug dissolved; therefore the results obtained in the dissolution test can establish that the samples met the specifications according to the Brazilian Pharmacopoeia.

Key words: Dissolution, Ranitidine Hydrochloride, Quality control and Coated tablets.

## Introdução

O cloridrato de ranitidina, cuja fórmula molecular é  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ , é considerado um potente antissecretório. Esse fármaco é classificado especificamente como antagonista dos receptores H<sub>2</sub> de histamina, sendo utilizadas no tratamento das gastrites, úlceras estomacais e duodenais. As desordens gástricas são aquelas que afetam todo o tubo gastrointestinal e órgãos anexos. As mais frequentes são: azia, gastrite, úlcera péptica, constipação, diarreia, entre outras (COSTA *et al.*, 2004).

O ácido clorídrico é secretado pelas células parietais localizadas, principalmente, na porção superior do estômago e, sua produção é estimulada por três substâncias endógenas: gastrina, acetilcolina e histamina. A gastrina e a acetilcolina atuam na liberação da histamina, a qual age sobre os receptores H<sub>2</sub> nas células parietais para estimular a secreção ácida. Dessa forma, o mecanismo de ação do cloridrato de ranitidina é o bloqueio dos receptores H<sub>2</sub> e, conseqüentemente, inibição da secreção ácida gástrica produzida pela histamina (GOODMAN, 2013).

A ranitidina foi desenvolvida na década de 70 e introduzida no mercado em 1981 (PRICE *et al.*, 1978, HOHNJEC *et al.*, 1986). Como princípio ativo único, o cloridrato de ranitidina é comercializado no Brasil sob as formas farmacêuticas comprimido com revestimento, solução injetável e xarope (DEF, 1992).

O revestimento entérico tem aproximadamente pouco mais de 100 anos; o primeiro relato provém da Rede Unna do Grupo OdontoPreve em 1884, empregando gelatina em revestimento de pílulas, tornando-as gastrorresistentes. É uma técnica usada na preparação de formas farmacêuticas para que resistam, sem alteração, à ação do suco gástrico, devendo, porém, desagregar-se rapidamente no suco intestinal. O objetivo de um revestimento entérico é retardar a liberação de fármacos que são inativados pelos conteúdos estomacais ou que podem causar náusea ou sangramento por irritação gástrica e, ainda, liberar o fármaco em

seu local específico de ação, o intestino. Atualmente os filmes sensíveis ao pH têm tido mais atenção por parte dos cientistas e os produtos com revestimento entérico, produzidos recentemente, são fabricados exclusivamente por esse tipo de revestimento. Os polímeros comercialmente disponíveis para revestimento gastrorresistentes são: acetofalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetofalato de polivinila e acetossuccinato de hidroxipropilmetilcelulose. (ROLIM *et al.*, 2009)

O controle de qualidade é um requisito das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e deve ser cumprido em todas as etapas de produção do medicamento, com a finalidade de evitar falhas e detectar desvios da qualidade do produto, capazes de implicar em riscos ao paciente, já que podem levar a ineficácia, aumento de toxicidade e até sua morte (NUNAN *et al.*, 2003).

A efetividade dos fármacos em formas farmacêuticas dependerá do delicado trabalho do controle de qualidade, que tem um papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento. A determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante (PUGENS *et al.*, 2008).

Existem hoje no Brasil três tipos de medicamentos: Éticos ou de Referência, Genéricos e Similares. sendo que Deve-se observar que a legislação brasileira dispõe que, para um medicamento ser registrado como similar ou genérico, é necessário que seja comprovada a equivalência farmacêutica e a bioequivalência em relação ao medicamento de referência (ANVISA, 2004).

O medicamento de referência é o medicamento inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro. A eficácia e segurança do medicamento de referência são comprovadas através de apresentação de estudos clínicos (ANVISA, 2002).

Medicamento genérico é aquele que contém o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica. É administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando a mesma segurança que o medicamento de referência no país podendo, com este, ser intercambiável (ANVISA, 2002).

O medicamento similar é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal

responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (ANVISA, 2002).

A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (PEIXOTO *et al.*, 2005).

No controle de qualidade, o objetivo principal do teste é avaliar a produção farmacêutica, ou seja, analisar a consistência da produção de forma a verificar possíveis desvios da qualidade, e aprovar ou reprovar lotes de acordo com as especificações estabelecidas (ZHANG & YU, 2004; DOKOUMETZIDIS & MACHERAS, 2006; AZARMI *et al.*, 2007; GRAY *et al.*, 2009).

Os testes de dissolução possuem importância significativa no ramo das ciências farmacêuticas, com aplicação na rotina de controle de qualidade de fármacos, medicamentos, pesquisa e desenvolvimento de formas farmacêuticas. Portanto, o teste de dissolução pode contribuir para a avaliação contínua e monitoramento de produtos e desenvolvimento de novas formulações (ZHANG & YU, 2004; DOKOUMETZIDIS & MACHERAS, 2006; AZARMI *et al.*, 2007).

Para calcular a concentração do Cloridrato de Ranitidina após o teste de dissolução, é preciso anteriormente realizar a construção de uma curva de calibração a qual é de extrema importância na quantificação deste fármaco. Para obtenção da curva é seguida a Lei de Beer-Lambert, a qual descreve a obrigatoriedade da concentração e a absorvância seguirem um padrão linear. Ainda, pode ser extraído o coeficiente de correlação que permite uma estimativa da qualidade da curva obtida, pois quanto mais próximo de 1,0, menor a dispersão do conjunto de pontos experimentais e menor a incerteza dos coeficientes de regressão estimados. (RIBANI *et al.*, 2004)

Considerando a importância do cloridrato de ranitidina ( usar sempre com maiúscula ou minúscula) para o tratamento das desordens gastrointestinais supracitadas, torna-se relevante a avaliação da dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar na forma farmacêutica sólida, visto que no processo normal de desenvolvimento de formulações e na produção de rotina podem ocorrer vários erros, podendo ser devido a problemas na formulação, no equipamento de compressão ou em combinação dos dois (LACHMAN *et al.*, 2001; VILA JATO 2001).

De acordo com o exposto, o objetivo deste trabalho foi comparar a dissolução do Cloridrato de Ranitidina dos medicamentos de referência, genérico e similar na forma farmacêutica comprimido.

## Metodologia

Este trabalho foi realizado na Universidade Vale do Rio Doce, situada, na cidade de Governador Valadares/MG.

## Reagente

Para a realização dos testes foi utilizado como reagente água destilada.

## Equipamentos

Os equipamentos para a realização deste trabalho foram cubeta de quartzo, papel de filtro, pipeta automática, agitador magnético Nova Técnica, e espectrofotômetro BEL Photonics UV M-51 e o aparelho de dissolução Nova Ética mod. 299.

## Amostras

Analisou-se seis comprimidos de um mesmo lote, de Cloridrato de Ranitidina 150 mg de referência, genérico e similar.

## Referência

Comprimidos Revestidos – Lote: TH0209V

Excipiente: celulose microcristalina, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e triacetina.

## Genérico

Comprimidos Revestidos – Lote: L679655

Excipiente: hipromelose + macrogol, croscarmellose sódica, cloreto de metileno, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de titânio, álcool etílico, dióxido de silício.

## Similar

Comprimidos Revestidos – Lote: L1307447

Excipiente: croscarmellose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício, polímero para revestimento, álcool isopropílico, talco e dióxido de titânio.

## Padrão secundário

Utilizou-se o Cloridrato de Ranitidina 150 mg como padrão secundário com teor declarado.

### Características organolépticas

Avaliou-se: aspecto, cor e textura das amostras. Posteriormente as amostras foram pulverizadas e avaliadas visualmente. O aspecto e a cor foram avaliados visualmente e o odor diretamente através do olfato.

### Determinação de peso em formas farmacêuticas

Realizou-se através da pesagem individual de 10 comprimidos, seguida da determinação da média e desvio-padrão (FARM. BRAS., 2010).

### Construção da curva analítica

Foram pesados exatamente 100,0 mg de Cloridrato de Ranitidina (padrão secundário), os quais foram transferidos para o balão volumétrico de 100,0 ml. Adicionou-se quantidade suficiente de água destilada para dissolução, agitou-se mecanicamente por 30 minutos e depois completou o volume com o mesmo solvente, homogeneizou-se e filtrou-se a solução. Após a filtração, transferiu-se uma alíquota de 50,0 mL para balão volumétrico de 500,0 mL e completou-se volume com água destilada. Dessa solução, foram transferidas 10 alíquotas de: 5,0, 7,0, 8,0, 10,0, 11,0 12,0, 14,0 15,0 16,0, e 18,0 ML, as quais foram transferidas para balões volumétricos de 100 mL e completadas com água.

As leituras de absorvâncias destas soluções foram efetuadas em cubetas de quartzo de 1cm, no comprimento de onda de 314 Nm nm, empregando a água destilada como branco, utilizando-se o aparelho de espectrofotômetro BEL Photonics UV M-51, como preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Através dos resultados obtidos a partir da leitura das alíquotas, construiu-se a curva analítica que obedece à lei de Lambert-Beer (ORSINE, E. M. A., 1992).

### Teste de dissolução

Adicionou-se 900 mL de água destilada nas cubas de dissolução, mantendo a temperatura em 37°C. Foi colocado um comprimido em cada cuba, totalizando seis comprimidos. O sistema foi mantido sob agitação a 50 Rpm rpm durante 45 minutos. Após este período foi retirado 3,5 mL, em seguida, filtrado, transferido para balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume com água para obter a concentração de 0,07 ml/mL. A porcentagem dissolvida foi determinada a 314 Nm nm. Para obtenção da concentração, os resultados das absorvâncias das amostras foram interpolados na curva analítica, ob-

tendo o valor de Q. Sabendo-se que Q é a quantidade de substância ativa que é liberada de sua matriz e dissolvida no meio de dissolução, expressa em porcentagem (FARM. BRAS., 2010).

## Resultados

### Características organolépticas

De acordo com a monografia do produto, seus caracteres físicos se apresentam da seguinte forma: pó cristalino branco a amarelo pálido, inodoro, sensível à umidade (FARM. BRAS. IV, 2002)

As amostras dos medicamentos de referência e genéricos se encontravam em conformidades, entretanto a amostra do similar apresentou aspectos não conformes e defeitos como fissuras, cor, textura não uniformes e aparentemente úmidos.

### Determinação do peso médio

A variação de peso aceitável para cada comprimido de Cloridrato de Ranitidina 150mg é de + 7,5 %, não sendo permitidas mais do que 2 unidades fora dos limites especificados e nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas nos limites de variação (FARMACOPEIA BRASILEIRA,2010).

Os valores obtidos na determinação de peso, dos comprimidos de Cloridrato de Ranitidina 150 mg, estão descritos na tabela 1.

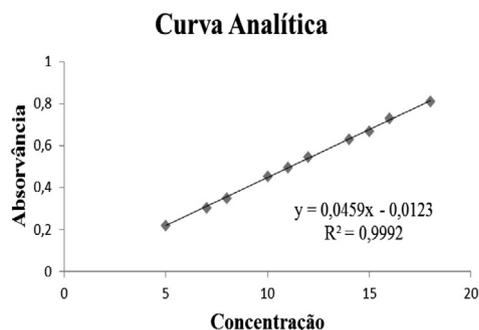
Tabela 1. Determinação da variação de peso dos comprimidos de Cloridrato de Ranitidina 150 mg.

UNIDADE	DETERMINAÇÃO DO PESO MÉDIO								
	REFERÊNCIA			GENÉRICO			SIMILAR		
PESO	$X_i - \bar{X}$	% DESVIO	PESO	$X_i - \bar{X}$	% DESVIO	PESO	$X_i - \bar{X}$	% DESVIO	
1	0,312	0	0	0,362	-0,001	-0,27	0,262	0,009	3,55
2	0,312	0	0	0,367	0,004	1,1	0,252	-0,001	-0,39
3	0,312	0	0	0,365	0,002	0,55	0,25	-0,003	-1,18
4	0,312	0	0	0,369	0,006	1,65	0,262	0,009	3,55
5	0,312	0	0	0,37	0,007	1,92	0,265	0,012	4,74
6	0,312	0	0	0,362	-0,001	-0,27	0,256	0,003	1,18
7	0,312	0	0	0,359	-0,004	-1,1	0,258	0,005	1,97
8	0,312	0	0	0,362	-0,001	-0,27	0,247	-0,006	-2,37
9	0,312	0	0	0,357	-0,006	-1,65	0,243	-0,01	-3,95
10	0,312	0	0	0,362	-0,001	-0,27	0,244	-0,009	-3,55
$\Sigma$	3,12			3,63			2,53		

### Curva analítica

A Tabela 2 apresenta os valores de absorvância e as respectivas concentrações de Cloridrato de Ranitidina (padrão secundário) utilizadas na preparação da curva analítica do fármaco.

A curva analítica apresentou coeficiente de correlação igual a 0,9992, valor satisfatório para a utilização da equação da reta no cálculo do teste de dissolução e permitiu obter a equação  $Y = 0,0459X - 0,0123$ , figura 1.



**Figura 1.** Curva analítica de Cloridrato de Ranitidina, padrão secundário (concentração (mg/mL) x absorvância em nm).

**Tabela 2.** Valores de absorvância e as respectivas concentrações de Cloridrato de Ranitidina utilizadas na preparação da curva analítica.

Absorvância (Nm)	Concentração (mg/ml)
0,219	0,5
0,304	0,7
0,35	0,8
0,452	0,1
0,496	0,11
0,547	0,12
0,631	0,14
0,668	0,15
0,729	0,16
0,811	0,18

### Teste de dissolução

Utilizando a equação da reta obtida pela curva analítica (Figura 1), a porcentagem dissolvida de fármaco foi determinada para os medicamentos de referência, genérico e similar (Tabela 3 e Figura 2).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) não menos que 80% da quantidade rotulada (Q) 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 > a Q + 5%, o produto será aprovado, não sendo necessário efetuar o segundo estágio;

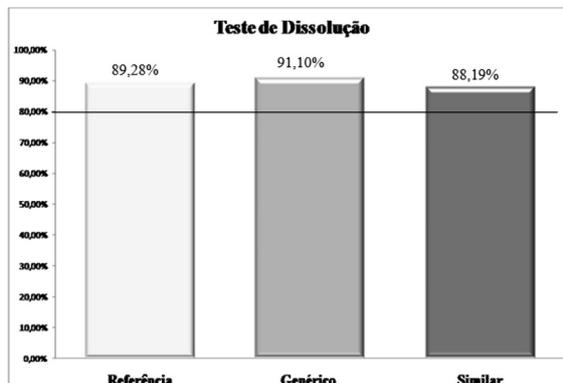
Estágio E2: caso o critério para o primeiro estágio não seja atendido, repete-se o teste com mais seis comprimidos (E2). Se a média das doze unidades testadas apresentarem resultados inferiores a Q-15%, o resultado do teste será considerado satisfatório;

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 > a Q, se no máximo duas unidades apresentarem resultados inferiores a Q-15% e nenhuma for inferior que Q-25%, o produto poderá ser aprovado. Se a amostra não satisfizer a este terceiro critério, o produto é reprovado (FARMACOPEIA, 2010).

**Tabela 3.** Porcentagem dissolvida dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo Cloridrato de Ranitidina 150mg na forma farmacêutica comprimidos após 45 minutos de dissolução.

Medicamento Unidade	Referência (Q)	Referência (Q+5%)	Genérico (Q)	Genérico (Q+5%)	Similar (Q)	Similar (Q+5%)
1	85,44	90,44	82,83	87,83	83,55	88,55
2	84,13	89,13	86,17	91,17	82,83	87,83
3	83,70	88,70	84,57	89,57	87,33	92,33
4	84,42	89,42	86,17	91,17	82,83	87,83
5	84,86	89,86	86,02	91,02	87,04	92,04
6	83,12	88,12	87,04	92,04	80,65	85,65
$\bar{x}$	84,13	89,28	86,10	91,10	83,19	88,19
Desvio Padrão	0,008253585	0,008253585	0,0151835	0,0151835	0,026261943	0,026262
C.V	0,981051359	0,92451247	1,7635751	1,666776422	3,156863002	2,977882

**Figura 2.** Média das concentrações do Q + 5% obtidas dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo Cloridrato de Ranitidina 150mg na forma farmacêutica comprimidos após 45 minutos de dissolução.



### Discussão

A análise de perfil de dissolução é uma ferramenta importante para se avaliar o desenvolvimento de formulações e produtos acabados, para controle de qualidade do lote e é o que institui a semelhança entre uma formulação genérica e seu produto de referência (MARCOLONGO, 2002).

As avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (LACHMAN; HANNA; LIN, 2001).

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações

farmacopeias. A não conformidade representa um ponto negativo para empresa, pois a mesma pode ter muitos prejuízos, perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e registro do produto. Ao final da obtenção do produto acabado, os parâmetros avaliados no controle de qualidade pela indústria são características químicas e físicas, friabilidade, dureza, desintegração e dissolução. (FARM. BRAS., 2010).

A avaliação das características organolépticas pode ser feita pelos sentidos humanos, como por exemplo, pelo aspecto, cor e textura. Eles devem satisfazer outras especificações físicas e padrões de qualidade, tais como: aparência geral, espessura, propriedades organolépticas, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução. O controle é feito durante a produção e verificado após a produção de cada lote, para assegurar que os padrões de qualidade do produto sejam atendidos. Foram analisadas três amostras, onde as características das amostras de referência e genérico se encontravam em conformidade. Entretanto a amostra do similar apresentou aspectos não conformes.

A determinação de peso médio informa a homogeneidade por unidade do lote e estabelece uma ferramenta essencial para o controle de qualidade; este teste pode indicar a ineficiência do processo de produção dos comprimidos. Todas as amostras analisadas cumpriram com o teste, conforme demonstrado na Tabela 1.

Em um estudo realizado por Júnior et al., 2014, analisaram a dissolução de comprimidos revestidos de Cloridrato de Ranitidina 150 mg dos medicamentos de referência, genérico e similar. Nessa pesquisa foram comparados os perfis de dissolução *in vitro* que e verificaram que todos os comprimidos possuíam valores de peso médio satisfatório; entretanto, o produto genérico foi mais uniforme do que os demais medicamentos avaliados.

Os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa, brilhante e destituída de defeitos como fissuras, falhas e contaminação. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia

terapêutica (ANSEL et al., 2000).

Dentre os ensaios físico-químicos que se aplicam às formas farmacêuticas sólidas, a dissolução é, sem dúvida, o de maior importância da capacidade da forma farmacêutica liberar seu princípio ativo. Um fármaco somente pode ser absorvido quando se encontra dissolvido nos líquidos do trato gastrintestinal. Então, a extensão da absorção depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, estabelecendo-se, desse modo, uma relação direta entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico. A Farmacopeia Brasileira (2010) estabelece que no mínimo, 80% (Q) do fármaco devem estar liberados no meio de dissolução após 45 minutos. Vários fatores podem influenciar os resultados de dissolução, tais como a natureza dos excipientes e revestimento utilizado e a taxa de desintegração. Os medicamentos de referência, genérico e similar apresentaram valores de eficiência de dissolução de 80,78, 81,26 e 80,47%, respectivamente.

Em 2014, Júnior et al., também avaliaram o teste e o perfil de dissolução do Cloridrato de Ranitidina 150 mg na forma sólida dos medicamentos de referência, genérico e similar. Na avaliação do teste de dissolução, todos os medicamentos avaliados encontravam-se de acordo com o proposto pela Farmacopeia Brasileira, 2010.

## Conclusão

A qualidade de um produto pode ser considerada como um conjunto de características e propriedades que o tornam satisfatórios para o atendimento às necessidades dos consumidores. Em vista disso, a avaliação da qualidade dos medicamentos representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas

Os resultados das leituras de absorvâncias dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo Cloridrato de Ranitidina 150 mg em espectrofotômetro foram satisfatórios.

Todas as amostras foram aprovadas no estágio (E1), pois apresentaram, individualmente, mais de 80% do fármaco dissolvido. Portanto, as amostras de comprimidos de Cloridrato de Ranitidina 150 mg, quando submetidas a testes de dissolução, mostraram-se representativas de um lote de qualidade satisfatória apresentando propriedades que o quantificaram como um produto adequado ao uso.

## Referências Bibliográficas

- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. **Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada**. In: ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR, L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. Edi Gonçalves de Oliveira; Ivone Castillo Benedetti. 6 ed. São Paulo:Premier, 2000, p.175-250.
- ANVISA. 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>>.
- ANVISA. **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>>.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA**, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA IV**, fascículo 4, 2002
- COSTA, A.J.F.; SILVA, G.A.P.; GOUVEIA, P.A.C.; PEREIRA FILHO, E.M. **Prevalência de refluxo gastroesofágico patológico em lactentes regurgitadores**. J. Pediatr., v.80, n.4, p.291-295, 2004.
- DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS**. 20 ed., Rio de Janeiro, Publicações científicas, ANOS 1991/1992
- GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred (12. ed.). **Bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. 2013. Brasil 2079 p.
- HOHNJEC, M. KUFTINEC, J. MALNAR, M., et al., **"Ranitidine," in Analytical Profiles of Drug Substances**, K. Florey, Ed., vol. 15, pp. 533-561, Academic Press, New York, NY, USA, 1986.
- LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Herbert A.; KANIG, Jose phL. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 512p.
- LACHMAN, L.; HANNA, S. A.; LIN, K. **Controle e garantia de qualidade**. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p.1357-1439.
- JÚNIOR, A.F.S. et al. **Test of dissolution and comparison of in vitro dissolution profiles of coated ranitidine tablets marketed in Bahia, Brazil**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2014. v. 50, n. 1. 8 p.
- MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. São Paulo, 2002. 117 p. [Thesis of PhD degree. Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo].
- NUNAN, E. A.; GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Controle de qualidade de produtos farmacêuticos**. In: GOMES, M. J. V. M. (Ed.). *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 251-271.
- ORSINE, E. M. A. **Determinação espectrofotométrica do cloridrato de ranitidina em medicamentos**. 1991.99 f. Dissertação para obtenção do grau de Mestre. Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo. 1992.
- PEIXOTO MM, Freitas Jr AS, Santos CAA, Caetitté Jr E. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA**. Infarma. 2005; 40(13-14):69-73
- PRICE, B.J. et al. **Pharmaceutical alkyl furan derivatives**. Ger. Offen. 2, 734, 070, 1978, 83 p.
- PUGENS, A. DONADUZZI, C. M.; MELO, E. B. **Total quality control and pharmaceutical equivalence of three dose formulation of captoprill**. Revista Eletrônica de Farmácia. v. 1, p. 32-45, 2008.
- RIBANI, MARCELO. et al. **Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos**. Química Nova, Vol. 27, Nº5, 771-780, 2004.
- ROLIM, LARISSA ARAÚJO. et al. **Aplicações de revestimento em formas farmacêuticas sólidas na indústria farmacêutica**. Revista Bras. Farm. P 224-230, 2009.
- ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. 888 p.
- ZHANG, G.G.Z.; LAW, D.; SCHMITT, E.A.; QIU, Y. **Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms**. Adv. Drug Deliv. Rev., 56, p.371-390, 2004.
- ZHANG, H.; YU, L.X.; **Dissolution testing for solid oral drug products: Theoretical considerations**. J. Am. Pharm. Rev., 7, p.26-31, 2004.