

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE OMEPRAZOL PRODUZIDAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

EVALUATION OF THE QUALITY OF OMEPRAZOLE CAPSULE PRODUCED IN PHARMACIES MASTERFUL

**Natacha Cossettin Mori¹, Vitória Berg Cattani², Roberta Cattaneo Horn³,
Gabriela Tassotti Gelatti⁴, Caroline Oliveira⁵, Roberta Lelis Dias Pereira⁶**

RESUMO

Objetivo: Avaliar a qualidade de seis formulações de cápsulas contendo Omeprazol. **Metodologia:** Foram realizadas análises de peso médio, uniformidade de conteúdo, teor de princípio ativo e cinética de dissolução. As formulações A, B, C e D, corresponderam às cápsulas de farmácias magistrais, E e F corresponderam ao medicamento de referência e ao produto similar, respectivamente. **Resultados:** Todas as amostras foram aprovadas na análise de peso médio. As formulações C e D foram reprovadas nos ensaios de teor e uniformidade de conteúdo, a formulação F foi reprovada quanto à uniformidade de princípio ativo. Quanto à cinética de dissolução, o medicamento de referência e a formulação B condizem com as especificações. O perfil de dissolução do Peprazol[®], comparado às formulações magistrais e ao similar é bastante diferenciado. **Conclusões:** Os resultados mostram que a maioria dos medicamentos manipulados e os produtos similares são inadequados quanto a qualidade de suas formulações.

Descritores: Omeprazol; Qualidade; Farmácias.

ABSTRACT

Objective: It was intended to evaluate the quality of six formulations containing omeprazole. **Methods:** Analysis of average weight, uniformity of content, content of active ingredient and dissolution kinetics were performed. Formulations A, B, C and D correspond to capsules obtained from compounding pharmacies, E and F correspond to the reference product and the similar product. **Results:** All samples were adopted in the analysis of average weight. Formulations C and D were to fail the test and content uniformity of content, F was rejected for uniformity of active ingredient. With regard to the kinetics of dissolution, the reference product and formulation B are consistent. The dissolution profile of the Peprazol[®] compared to similar formulations, and compounding is very different. **Conclusions:** The results show that most of the manipulated medicines and similar products are inadequate as the quality of his formulations.

Descriptors: Omeprazole; Quality; Pharmacies.

¹ Especialista em Farmacologia pela Universidade Católica Dom Bosco (UCDB), Campo Grande, MS, Brasil.

² Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil.

³ Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil.

⁴ Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵ Especialista em Gestão em Saúde pela Faculdade de Ciências Sociais Aplicada (FACISA), Xaxim, SC, Brasil.

⁶ Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução

Distúrbios gastrintestinais, como a doença do refluxo gastroesofágico, a úlcera péptica e a gastrite, possuem como etiologia frequente a hipersecreção de ácido gástrico¹. Inúmeras estratégias são empregadas no tratamento dessas doenças, sendo a inibição da produção demasiada de ácido estomacal a principal delas².

As principais classes de supressores de secreção ácida são os anti-histamínicos H₂, como a cimetidina e a famotidina, e os inibidores da bomba protônica, como o Omeprazol. Entretanto, quando comparados os inibidores da bomba protônica com os antagonistas de receptores H₂ da histamina, os primeiros promovem supressão ácida mais eficaz e prolongada³.

O primeiro representante dos inibidores da bomba protônica, o Omeprazol, surgiu em 1980 e hoje é considerado o fármaco de primeira escolha para tratamento de pacientes hipersecretores, tais como portadores da Síndrome de Zollinger-Ellison, gastrite crônica e doença do refluxo gastro-esofágico⁴. O Omeprazol inibe a secreção de ácido pela célula parietal através da inibição da enzima H⁺K⁺ATPase, que controla a secreção de H⁺⁵. A característica desse fármaco, como também de outros inibidores da bomba protônica, é sua ação no processo final da produção de ácido, provocando uma alteração morfológica no canalículo da célula parietal e impedindo, assim, a liberação de ácido clorídrico⁶.

Tendo em vista o amplo crescimento do setor de manipulação no Brasil, as farmácias magistrais tornaram-se uma alternativa interessante para aquisição de medicamentos contendo o Omeprazol.

As farmácias magistrais oferecem muitas vantagens em relação a medicamentos industrializados, tais como facilidade posológica, individualização do tratamento e menores custos⁷. Entretanto, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁸ é impossível garantir a realização do mesmo controle de qualidade em uma indústria farmacêutica e em uma farmácia magistral. Considerando essa realidade, é de fundamental importância a implantação de normas e avaliações de qualidade rigorosas, para que as farmácias não percam credibilidade e possam garantir aos pacientes a equivalência terapêutica de seus medicamentos⁹. A RDC 67/2007¹⁰ instituiu medidas essenciais para que tal controle seja realizado de forma adequada, entretanto, nem todas as farmácias se adaptaram às normas recentemente estabelecidas.

Em consequência disso, torna-se relevante a avaliação da qualidade dos medicamentos dispensados pelas farmácias magistrais.

Metodologia

Foram avaliadas amostras de cápsulas gelatinosas duras contendo 20 mg de Omeprazol de seis produtos, que serão designados por produtos A, B, C, D, E e F, sendo, respectivamente, 4 produtos manipulados, o medicamento de referência (Peprazol®) e um medicamento similar.

A validação de uma metodologia é definida por ato documentado que atesta que um determinado procedimento analítico forneça resultados reprodutíveis e confiáveis. A validação do método analítico permite demonstrar que o método é adequado ao uso pretendido¹¹.

O método analítico deste estudo foi validado segundo os critérios propostos pela resolução da ANVISA RE n° 899, de 29/5/2003. Os parâmetros avaliados foram: linearidade, exatidão, especificidade e repetibilidade.

Linearidade é definida como a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado¹². Para avaliação da linearidade, a faixa de concentração de Omeprazol avaliada foi de 2,5 a 20,0 µg/mL. Para tal, preparou-se inicialmente uma solução 200 µg/mL de Omeprazol, a partir de 0,2 mg de padrão de pellets Omeprazol (10%), que foi triturado e dissolvido utilizando NaOH 0,1M. A partir desta solução, foram preparadas outras seis soluções com as seguintes concentrações teóricas, respectivamente: 20,0; 15,0; 10,0; 7,5; 5,0 e 2,5 µg/mL. Tais soluções tiveram sua absorvância determinada em espectrofotômetro UV-Visível (modelo CINTRA-10 UV-VIS), utilizando um comprimento de onda de 305 nm e NaOH 0,1M como branco. Esse procedimento foi realizado seis vezes, sendo obtidas seis curvas de calibração. O intervalo linear foi definido através da avaliação dos valores do coeficiente de correlação.

Exatidão é o grau de concordância entre o valor médio obtido de uma série de resultados e o valor de referência aceito¹¹. A determinação da exatidão através de determinações espectrofotométricas de três diferentes concentrações de solução padrão. O procedimento foi realizado em sextuplicata. A exatidão é expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente¹²:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

Especificidade é definida como a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz¹². A especificidade foi determinada pela comparação dos resultados obtidos através da determinação da absorbância, em espectrofotômetro UV/VIS, de solução padrão de Omeprazol e das amostras em teste (Pellets).

Repetibilidade é definida como a concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação¹². Para avaliação da repetibilidade, três concentrações diferentes (7,0; 13,0 e 25,0 µg/mL) foram preparadas em triplicata, totalizando nove determinações, em espectrofotômetro UV/VIS, sendo o resultado da análise expresso em termos de desvio-padrão relativo (DPR).

As amostras foram submetidas às análises de peso médio, teor de fármaco, uniformidade de conteúdo e cinética de dissolução.

O peso médio foi determinado através da pesagem individual de 20 cápsulas de cada amostra em teste. Foi utilizada para isso uma balança analítica com quatro casas decimais. A partir dos valores de peso médio obtidos, foram determinados os limites superior e inferior de peso, utilizando a faixa de 10% de desvio, uma vez que esse é o limite especificado pela Farmacopéia Brasileira¹⁰ para cápsulas com até 300 mg.

A determinação do teor de substância ativa foi efetuada por espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) (Espectrofotômetro modelo CINTRA-10 UV-VIS) em comprimento de onda de 305 nm, empregando-se para o cálculo das concentrações a equação da reta obtida com a curva de calibração previamente analisada, garantindo linearidade no intervalo de 2,5 a 20,0 µg/mL ($R^2 = 0,9914$).

Primeiramente, o conteúdo de dez cápsulas foi pesado e foi determinado o peso equivalente ao conteúdo de uma cápsula. Essa quantidade foi pesada, triturada e transferida para balão volumétrico de 100 mL, dentro do qual foi solubilizada com hidróxido de sódio 0,1M. A partir dessa solução foram efetuadas diluições para obter a concentração de 15,0 µg/mL, a qual teve sua absorbância determinada por espectrofotometria no UV a 305 nm. O procedimento foi realizado em triplicata para cada amostra em teste.

A avaliação da uniformidade de doses unitárias foi realizada com base no método descrito na Farmacopéia Brasileira¹³ e na Farmacopéia Americana¹⁴. O conteúdo de cada cápsula foi retirado do invólucro de gelatina, pesado individualmente, totalizando 10 cápsulas avaliadas de cada produto, e solubilizado com hidróxido de sódio 0,1M. Após a solubilização, foi realizada a diluição da solução a uma concentração de 15,0 µg/mL, que foi submetida a doseamento através de espectrofotometria no UV.

A avaliação da cinética da dissolução foi realizada utilizando dissolutor de três cubas (Nova ética, modelo 299). As análises foram realizadas em triplicata, nas condições descritas no método de análise da cinética de dissolução para cápsulas de Omeprazol¹⁴. Foram utilizados aparato 1 (Cesta), meio de dissolução constituído por 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 N à temperatura de 37°C e velocidade de rotação de 100 rpm. Após 2 horas, foram coletadas amostras do meio de dissolução e estas foram filtradas, por meio de filtro com poro de 0,45 µm, para a remoção de possíveis partículas presentes no meio. A concentração do fármaco nas amostras foi determinada por espectrofotometria UV, conforme descrito anteriormente. Em um segundo momento, posterior ao estágio ácido, as cápsulas foram submetidas à dissolução em tampão fosfato 0,05 M, pH 6,8. Os outros parâmetros do ensaio foram mantidos e a dissolução do fármaco foi avaliada por 45 minutos, tempo em que pelo menos 75% do Omeprazol contido nas cápsulas deve estar dissolvido¹³. Nesse período, foram coletadas amostras de 10 mL nos seguintes tempos: 7,5; 10; 15; 20; 30 e 45 minutos.

A partir dos resultados obtidos, foram construídos perfis de dissolução, utilizados na análise da cinética da dissolução, relacionando-se o percentual de fármaco dissolvido (eixo Y) por unidade de tempo (eixo X). Para comparação dos perfis de dissolução, foi utilizado o método proposto por Moore e Flanner¹⁵ (1996) que emprega o cálculo de fatores de diferença (f1) (Equação 1) e de semelhança (f2) (Equação 2) entre dois perfis diferentes, método reconhecido pela ANVISA para esse fim. Neste modelo, os perfis são considerados semelhantes quando o valor de f1 for inferior a 15% e o de f2, superior a 50%.

$$f1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100$$

Na equação 1, R_t é a porcentagem de fármaco dissolvido do produto de referência no tempo t , T_t é a porcentagem de fármaco dissolvido do produto teste no tempo t , e n é o número de coletas realizadas.

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Na equação 2, R_t é a porcentagem de fármaco dissolvido do produto de referência no tempo t , T_t é a porcentagem de fármaco dissolvido do produto teste no tempo t , e n é o número de coletas realizadas.

Resultados

O método analítico validado para quantificação de Omeprazol mostrou-se apropriado para determinação do fármaco em cápsulas, apresentando linearidade, exatidão e repetibilidade adequados. A curva padrão garantiu linearidade no intervalo de 2,5 a 20,0 µg/mL ($R^2 = 0,9922$). A exatidão e a repetibilidade avaliadas ficaram dentro do estabelecido pela RDC 899/2003.

A determinação do peso médio está diretamente relacionada com o teor de substância ativa contido nas cápsulas¹³. Todos os produtos avaliados apresentaram-se em conformidade com os parâmetros farmacopeicos em relação a peso médio, evidenciando a eficiência do processo de pesagem e de encapsulação realizado por todas as farmácias magistrais avaliadas.

No que se refere ao teor de fármaco contido nas amostras, considera-se um limite de aceitabilidade de Omeprazol entre 90 e 110%¹⁴. O teor das amostras analisadas revelou irregularidades nas amostras C e D, visto que o mesmo foi de 83,44% e 87,65%, respectivamente. As demais formulações magistrais (A e B), bem como o medicamento de referência e similar (E e F), apresentaram teor de fármaco dentro dos valores especificados.

A uniformidade de conteúdo permite avaliar a quantidade de fármaco presente em unidades individuais de um lote. A falta de uniformidade na massa das unidades pode acarretar problemas como subdose ou doses excessivas, com possíveis efeitos adversos¹⁶. As faixas de teor das cápsulas de cada produto, e o resultado da avaliação individual dos mesmos quanto à uniformidade de conteúdo podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 - Determinação da uniformidade de conteúdo dos produtos A, B, C, D, E e F

	Faixas de teor (%)	Resultado
A	87,54 - 103,06	APROVADO
B	94,31 - 106,93	APROVADO
C	65,35 - 84,61	REPROVADO
D	79,29 - 91,58	REPROVADO
E	94,35 - 102,56	APROVADO
F	76,35 - 100,12	REPROVADO

O comportamento das cápsulas avaliadas pode ser visualizado na Figura 1 e no perfil de dissolução, apresentado na Figura 1.

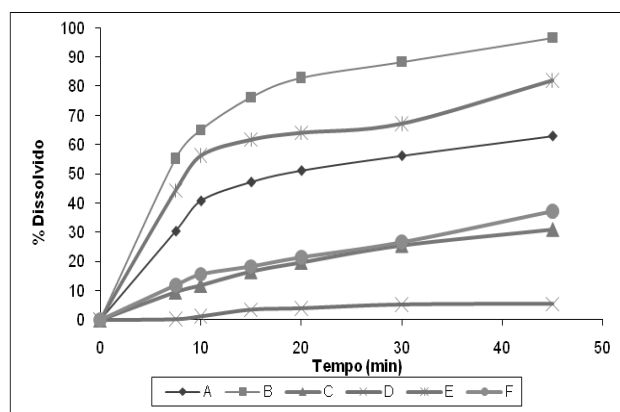


Figura 1. Perfil (médio) de dissolução do Omeprazol das formulações A, B, C, D, E e F

O perfil de dissolução representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes do teste clínico¹⁷, entretanto, é fundamental para uma melhor avaliação das formulações a aplicação de modelos de comparação específicos, como os fatores de semelhança (f_1) e diferença (f_2) propostos por Moore & Flanner¹⁵. A Tabela 2 mostra o f_1 e f_2 das formulações estudadas em relação ao medicamento de referência. Considerando o limite de aceitação estabelecido pelos autores supracitados, é possível perceber que nenhuma fórmula magistral foi considerada semelhante ao medicamento de referência no que diz respeito ao perfil de dissolução do princípio ativo.

Tabela 2 - Fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) das formulações estudadas em relação ao medicamento de referência.

Formulação	f_1 (%)	f_2 (%)
A	23,18	43,23
B	-23,72	42,2
C	69,57	19,59
D	94,83	12,72
F	65,14	21,05

Discussão

O estudo mostrou que há eficiência no processo de pesagem e encapsulação; contudo, observa-se que a quantidade do fármaco contido nas amostras pode estar relacionada com a qualidade da matéria prima utilizada, bem como existe a possibilidade de degradação do princípio ativo ao longo do tempo, o que é preocupante, pois a ocorrência de reações químicas que promovam alterações na estrutura do princípio ativo podem reduzir a atividade terapêutica e levar a efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos¹⁸. De acordo com Murakami e colaboradores¹⁹, no caso do Omeprazol, a presença de um revestimento adequado que promova a redução da superfície de contato do princípio ativo com o ar, umidade e luz é fundamental, pois o fármaco é extremamente instável frente a estes parâmetros extrínsecos.

Diversos fatores relacionados à matéria-prima e aos processos envolvidos na peletização influenciam diretamente nas características físicas, desempenho e qualidade dos pellets. Dentre estes, o excipiente suporte e a esferonização influenciam diretamente a distribuição do tamanho dos pellets e a extrusão se relaciona intimamente com a estabilidade dos ingredientes da formulação²⁰.

O teste de uniformidade de conteúdo possibilita avaliar a quantidade de fármaco presente em unidades individuais de um lote e verificar se esta quantidade é homogênea nas unidades testadas. Considerando valores entre 85%–115%, preconizados para o teste de uniformidade de doses unitárias pela Farmacopeia Brasileira¹³, as amostras C, D e F apresentam heterogeneidade no teor de princípio ativo contido nas cápsulas, o que novamente expõe a má qualidade

dos pellets utilizados nas farmácias magistrais analisadas. Além disso, as indústrias além de seguirem os procedimentos operacionais padrão para manter a qualidade da forma farmacêutica, empregam cilindros medidores compactadores para o enchimento das cápsulas, enquanto que nas farmácias magistrais esse processo é feito manualmente, o que resulta em uma variabilidade maior de conteúdo e peso entre as cápsulas manipuladas. Todavia, a reprovação do medicamento similar quanto à uniformidade de conteúdo confirma que o rigor de provas de qualidade aplicadas aos medicamentos similares, embora industrializados, ainda não se compara ao medicamento de referência analisados²¹.

A análise da cinética de dissolução demonstrou que nenhuma das formulações avaliadas apresenta dissolução relevante em meio ácido, pois em nenhuma delas a liberação do princípio ativo foi maior que 10% após o período de duas horas¹⁴. Tal estabilidade é bastante satisfatória, visto que a exposição do Omeprazol ao pH estomacal reduziria bruscamente a sua biodisponibilidade, sendo, portanto, indispensável a utilização de um revestimento gastrorresistente adequado²².

Tendo como base os valores preconizados pela literatura, quando submetidos ao meio constituído de tampão fosfato 0,05 M, pH 6,8, os produtos A, C, D e F não apresentaram resultados satisfatórios, uma vez que, nestas formulações a dissolução do princípio ativo foi inferior a 75% no período de 45 minutos¹⁴. Considerando que, os ensaios de dissolução *in vitro* possibilitam o estabelecimento de correlações com os dados obtidos *in vivo* e que a dissolução é geralmente etapa limitante do processo de absorção de medicamentos, pode-se dizer que tais formulações, caso fossem consumidas, teriam o efeito terapêutico bastante reduzido²³.

A velocidade de dissolução influencia diretamente o início, a intensidade e a duração da resposta terapêutica, além de controlar a biodisponibilidade geral do medicamento a partir de sua forma farmacêutica²⁴. No entanto, conclusões definitivas sobre biodisponibilidade e bioequivalência somente são possíveis após a realização de estudos *in vivo*²⁵.

O perfil de dissolução do medicamento de referência e da formulação B mostraram-se adequados as especificações preconizadas, estando de acordo com as exigências farmacopeicas¹³⁻¹⁴. Nota-se que tanto a velocidade de dissolução das formulações A, C, D e F, como a dissolução total de fármaco no tempo máximo preconizado é extremamente reduzida.

Segundo Porta, Yamamichi e Storpirtis²⁵ (2002) diversos fatores são capazes de exercer influência sobre a velocidade de dissolução de fármacos em formas farmacêuticas sólidas, tais como: características físico-químicas do próprio fármaco; excipientes utilizados na formulação; processo de fabricação; embalagem e armazenamento; aparato de dissolução, e parâmetros do ensaio de dissolução. Nesse contexto, considerando a utilização das mesmas condições de dissolução para todos os produtos, atribuem-se as diferenças visualizadas à diversidade físico-química das matérias primas utilizadas na preparação das formulações e às condições de armazenamento das mesmas, visto que outros testes já demonstraram a possibilidade de degradação do princípio ativo²⁶.

A análise de f1 e f2 demonstra de forma clara as diferenças também visualizadas na avaliação do perfil de dissolução das formulações. Considerando os limites de aceitabilidade, nota-se que a formulação A apresenta a dissolução mais semelhante ao medicamento de referência, ainda que todas as fórmulas tenham sido reprovadas no teste.

Considerações Finais

De modo geral, o ensaio de dissolução *in vitro* evidenciou diferenças de biodisponibilidade entre o medicamento de referência e as demais formulações, o que infere que estas não devem ser consideradas intercambiáveis.

Os parâmetros de controle de qualidade avaliados neste estudo demonstram que apenas a formulação B está de acordo com as especificações, juntamente com o medicamento de referência, em todos os ensaios. A reprovação do produto similar nas análises de teor e cinética de dissolução evidencia a inequivalência farmacêutica destas formulações com o medicamento de referência. Recomenda-se, portanto, a melhor qualificação de fornecedores visando garantir a aquisição de matéria prima qualificada e confiável, e a realização de um controle de qualidade rigoroso para que tanto as farmácias magistrais como a indústria atendam às exigências legais e à população, oferecendo produtos eficazes e seguros.

Referências

1. Robinson M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. *Int J Clin Pract*. 2005;59(6):709-15.
2. Bighetti, AE, Antônio, MA, Carvalho, JE de. Regulação e modulação da secreção gástrica. *Rev. Ciênc. Méd.* 2012;11(1): 55-60.
3. Almeida IR, Neto UF. Atualização no tratamento do refluxo gastroesofágico. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*;2009,13(3).
4. Nagahara, A, Suzuki, T, Nagata, N, Sugai, N, Takeuchi, Y, Sakurai, K., ... & Konuma, I. A multicentre randomised trial to compare the efficacy of omeprazole versus rabeprazole in early symptom relief in patients with reflux esophagitis. *J Gastroenterol*. 2014;49(12):1536-1547.
5. Dal-paz K, Navarro-Rodriguez T, Moraes-Filho JP. Inibidores da bomba protônica. *Rev Bras Med*. 2009;66(3):46-51.
6. Kohler, JE, Blass, AL, Liu, J, Tai, K, Soybel, DI. Antioxidant pre-treatment prevents omeprazole-induced toxicity in an in vitro model of infectious gastritis. *Free Radic Biol Med*. 2010;49(5): 786-791.
7. Brandão MF. Controle de qualidade na farmácia magistral. In: ____ Guia prático da farmácia magistral. 4° ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2000.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Subsídios à discussão sobre a proposta de regulamentação para farmácias magistrais. *Rev Saúde Públ*, 2005;39(4):691-4.
9. Scheshowitsch K, Pereira A, Cruz A, Silva MAS, Stulzer HK. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam. *Lat Am J Pharm*. 2007;26(5):645-51.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 67 de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos. Brasília, DF: Poder Executivo, 2007.
11. Barros CB de. Validação de métodos analíticos. *Biol*. 2002;64(2):175-7.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n. 354 de 18 de dezembro de 2003. Manipulação de produtos farmacêuticos. Brasília, DF: Poder Executivo, 2003.
13. Brasil. Farmacopeia Brasileira. Parte I. 4° ed. São Paulo: Atheneu; 1988.
14. United States. Pharmacopoeia. 29° ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention; 2006.
15. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in-vitro dissolution profiles. *Pharm Tech*. 1996;20(6):64-74.
16. Helmy, SA. "Tablet splitting: is it worthwhile? Analysis of drug content and weight uniformity for half tablets of 16 commonly used medications in the outpatient setting." *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21: 76-86.
17. Duan, JZ, Riviere K, Marroum P. "In vivo bioequivalence and in vitro similarity factor (f2) for dissolution profile comparisons of extended release formulations: how and when do they match?." *Pharm Res*. 2011;28(5): 1144-1156.
18. Barreiro, EJ, Fraga, CAM. Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos. 3° ed. São Paulo: Artmed;2014.
19. Murakami FS, Mendes C, Pereira RN, Valente BR, Franchi SM, Silva MA. Estudo de Estabilidade de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol. *Latin Am J Pharm*. 2009;28(5):641-800.
20. Santos HMM, Veiga FJB, Pina MET, Souza JJMS. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. . Parte II. Avaliação das características física de pellets. *Rev Bras Cienc Farm* 2006;42(3):309-18.
21. Rumel D, Nishioka DAS, Santos AAMD. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Rev Saúde Públ*. 2006;40 (5):921-7.
22. Lida, H, Inamori, M, Okuno, K, Sekino, Y, Sakai, E, Okubo, H., ... & Koide, T. Early effects of oral administration of esomeprazole and omeprazole on the intragastric pH. *Hepato-gastroenterology*. 2014;62(138):493-496.
23. Manadas R, Pina ME, Veiga F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev Bras Cienc Farm*. 2002;38(4):375-99.
24. Ansel HC, Popovich NG, Allen JR LV. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6° Ed. São Paulo: Premier; 2000.
25. Porta V, Yamamichi É, Storpirtis S. Avaliação biofarmacêutica in vitro de cápsulas de fluconazol. *Rev Bras Cienc Farm*. 2002;38(3):333-43.
26. Silva KER, et al. Modelos de avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos para a indústria farmacêutica. *Rev Ciên Farm Bás e Apli*. 2002; 30(2):129-135.

Natacha Cossetin Mori

Endereço para correspondência – Rua: Fabrício Veríssimo da Fonseca, nº 985,
Bairro: Bonini 2 , CEP: 98035 -180, Cruz Alta, RS, Brasil.

E-mail: natachamori@msn.com

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0150811064822484>

Vitória Berg Cattani – vibergc@gmail.com

Roberta Cattaneo Horn – rcattaneo@unicruz.edu.br

Gabriela Tassotti Gelatti – gabriela.gelatti@hotmail.com

Caroline Oliveira – Carolzinha_oliveira@hotmail.com

Roberta Lelis Dias Pereira – roberta_ld@hotmail.com

Enviado em 04 de agosto de 2015.

Aceito em 27 de fevereiro de 2016.