



DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA: CONCEITO E APLICAÇÕES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

INTRINSIC DISSOLUTION: CONCEPTS AND APPLICATIONS ON PHARMACEUTICAL INDUSTRY

DISOLUCIÓN INTRÍNSECA: CONCEPTO Y APLICACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Maurício Ferreira Rosa*, Raquel de Oliveira Vilhena.

GIPeFEA-Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Fotoquímica e Eletroquímica
Ambiental/CECE/Química

* Autor para correspondência: mauricio_rosa@ymail.com

Recebido em 20/06/2011, Aceito em 12/12/2011.

RESUMO: A taxa de dissolução intrínseca é definida como a dissolução do fármaco puro quando condições tais como área de superfície, temperatura, agitação ou velocidade de rotação, pH e força iônica do meio dissolução são mantidas constantes. Vários são os fatores que influenciam a velocidade de dissolução do fármaco, como por exemplo, polimorfismo, tamanho de partícula e área superficial. A taxa de dissolução intrínseca é sugerida como uma valiosa ferramenta a ser utilizada no monitoramento dos fármacos durante o desenvolvimento e controle de qualidade, sendo utilizados nos mais variados tipos de estudos.

PALAVRAS-CHAVE: dissolução intrínseca, polimorfismo, indústria farmacêutica.

ABSTRACT: The intrinsic dissolution rate is defined as the rate of dissolution of a pure pharmaceutical active ingredient when it is in conditions such as surface area, temperature, agitation or stirring speed, pH, and ionic strength of the dissolution medium

are constant. There are several factors that influence drug dissolution speed, for instance: polymorphism, particle size and surface area. The intrinsic dissolution rate is suggested like a valuable tool to use in the supervision of the pharmaceuticals during the development and quality control. This technique is quite often used in many ways of studies.

KEY WORDS:intrinsic dissolution, polymorphism, industry pharmaceutical.

RESUMEN: La velocidad de disolución intrínseca se define como la disolución del fármaco en estado puro, cuando condiciones como el área superficial, temperatura, velocidad de rotación o grado de agitación, pH y carácter iónico del medio de disolución se mantienen constantes. Hay varios factores que influyen en la velocidad de disolución del fármaco, como el polimorfismo, tamaño de partícula y área superficial. La velocidad de disolución intrínseca se sugiere como una valiosa herramienta utilizada en la evaluación de los fármacos durante el desarrollo y control de calidad, losiendo utilizada en diversos tipos de estudios.

PALABRAS CLAVE: disolución intrínseca, polimorfismo, industria farmacéutica.

INTRODUÇÃO

As propriedades sólidas dos insumos farmacêuticos, tais como polimorfismo, tamanho de partícula e área superficial, são fatores que influenciam a velocidade de dissolução do fármaco(1,2).

Nas formas farmacêuticas sólidas e sólidos dispersos/suspensos em líquidos, para que o fármaco possa ser absorvido e passe para corrente sanguínea, é necessário que esteja dissolvido nos fluidos biológicos(1,3,4). Isto envolve pelo menos duas etapas consecutivas: desintegração da forma farmacêutica e solubilização das partículas do fármaco (dissolução propriamente dita). Quando esta segunda etapa é limitante para absorção do fármaco, a velocidade de dissolução é

controlada pela dissolução intrínseca deste fármaco(5).

A solubilidade é um conceito estático, que se refere a um estado de equilíbrio termodinâmico, enquanto que a velocidade de dissolução é um conceito dinâmico, representando a quantidade ou concentração de fármaco que se dissolve por unidade de tempo (6). Dessa forma, uma vez que variações na dissolução podem alterar a eficácia terapêutica de um medicamento, durante a avaliação da influência do estado sólido no desenvolvimento farmacotécnico e no controle de qualidade, pode-se esperar uma melhor correlação *in vivo* estudando-se a taxa de dissolução ao invés da solubilidade(2,7,8).

A dissolução intrínseca tem sido utilizada para caracterizar drogas sólidas, além de permitir a prevenção de problemas com a biodisponibilidade(9,10). Dentre suas principais utilizações, tem-se determinação de parâmetros termodinâmicos associados com a transição de fases cristalinas, investigação do fenômeno de transferência de massa durante processo de dissolução, estudo do efeito de tensoativos e da alteração do pH para solubilização de fármacos pouco solúveis em água e entendimento da relação entre velocidade de dissolução e forma cristalina de uma substância(7).

Considerando a importância da taxa de dissolução na avaliação de um fármaco, esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica visando compilar os dados de forma clara e concisa sobre a dissolução intrínseca e suas aplicações na indústria farmacêutica.

DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA

O ensaio de dissolução intrínseca é um estudo de caracterização e por isso não consta nas monografias de formas farmacêuticas das farmacopéias. A Farmacopéia Americana (USP), por exemplo, descreve o ensaio no capítulo geral 1087. Esse capítulo traz informações gerais sobre o ensaio, as quais podem ser adaptadas para uma substância específica.

A taxa de dissolução intrínseca é determinada utilizando-se um procedimento padrão no qual uma quantidade de fármaco é compactada em um disco com superfície constante e de área definida, geralmente sob condições *sink* (meio de dissolução com concentração do fármaco equivalente a cerca de 1/3 da concentração de saturação(1)). O compacto é analisado utilizando-se um aparato (disco rotatório ou estático), procedendo-se a dissolução com temperatura, velocidade de agitação e pH constantes. O ensaio deve ser interrompido quando a área superficial do compacto deixa de ser constante, podendo ser constatado visualmente. A relação obtida quando se plotam os dados de quantidade dissolvida *versus* tempo é linear e a inclinação da reta é igual à velocidade de dissolução nas unidades de massa por unidade de tempo. Devem ser utilizados apenas os pontos em que a área da superfície do disco manteve-se constante. Sendo assim, como a área do compacto é conhecida, a velocidade de dissolução intrínseca é a quantidade acumulada de massa dissolvida de uma substância por unidade de área por tempo (ex: $\text{mg.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$)(1,7,11).

Parâmetros físicos, tais como área de superfície, tamanho de partícula e solubilidade de uma substância em um determinado líquido governam a taxa de dissolução dessa substância no líquido.

Através dos estudos de Noyes e Whitney estimou-se que a velocidade de

dissolução é descrita pela seguinte equação(6):

$$dC/dt = A.D (C_s - C)/h.V \quad (1)$$

onde dC/dt representa a velocidade de dissolução, A é a área superficial do sólido dissolvido, D é o coeficiente de difusão, C é a concentração de soluto na solução, C_s é a concentração de soluto na camada de solução, h é espessura da camada de difusão e V é o volume de meio de dissolução.

Considerando que durante o início da dissolução $C_s \gg C$, apresentando valores iguais a solubilidade de saturação S , e área superficial e volume constantes, sob temperatura e velocidade de agitação constantes, a equação 1 reduz-se a:

$$dC/dt = K.S \quad (2)$$

onde $K = A.D/h.V =$ constante.

Uma vez que as condições sink são mantidas, o gradiente de concentração é considerado constante e a taxa de dissolução intrínseca do disco (DIDR) pode ser calculada através da seguinte equação(7):

$$j = V dC.A/dt \quad (3)$$

Onde j é a taxa de dissolução intrínseca, V é o volume do meio de dissolução, dC é avariação da concentração, A é a área

da superfície do disco e t representao tempo.

MÉTODO

O aparato de dissolução intrínseca foi desenvolvido por John Wood em 1963. A USP traz dois dispositivos para dissolução intrínseca: disco de rotação e disco estacionário. Ambos os dispositivos são adaptáveis em dissolutores padrão, utilizam um compacto não desintegrável e a matriz fica localizada em um ponto fixo na cuba, diminuindo as variabilidades hidrodinâmicas. A diferença entre os dois aparatos está na fonte do fluxo de líquido sobre a superfície de dissolução. No aparato de disco rotatório o fluxo é gerado pela rotação da matriz e o fluido fica em repouso, enquanto que para o procedimento de disco estacionário a pá ou outro dispositivo de agitação é a fonte do fluxo do fluido(10).

- **Compactação do Pó**

Os compactos são preparados utilizando-se uma matriz, um punção e uma base de superfície plana para formação do compacto não desintegrável. Um aparato alternativo para compactação consiste de uma matriz e dois punções. Outros aparatos que produzam um compacto não desintegrável também são aceitos. Maximianoet *a*/(12)revestiu seu compacto com parafina, deixando apenas uma face exposta ao meio (sem

parafina), fixando-o no fundo da cuba com o auxílio de uma malha de aço inox. Normalmente o diâmetro do compacto varia de 0,5 a 1,5 cm(10).

A quantidade de fármaco a ser utilizada no preparo dos compactos deve ser previamente pesada, de forma que todas as amostras da substância testada sejam preparadas de forma padrão. Essa quantidade varia de acordo com o pó que se pretende estudar(10).

A força de compressão utilizada depende do diâmetro da matriz. Geralmente, quanto maior o diâmetro, maior a força necessária para compressão. No entanto, foi observado que em alguns casos uma alta força de compressão gera compactos mais frágeis, que se fragmentam no meio de dissolução(7). Normalmente, compressões de 1 minuto a 15MPa são suficientes para compostos cristalinos orgânicos. No entanto, a força aplicada deve ser suficiente para formar o compacto não desintegrável e, ao mesmo tempo, não alterar as propriedades do estado sólido (por exemplo: mudança na cristalinidade) do composto(10). Técnicas de difração de raio-X ou outras, como por exemplo espectroscopia de infravermelho, são utilizadas para confirmação do estado sólido depois da compressão(10,13).

- **Meio de Dissolução**

O meio de dissolução é normalmente um meio aquoso, dentro da faixa de pH fisiológico e temperatura

constante de 37°C, para se aproximar das condições *in vivo*. Quando possível, o teste deve ser conduzido em condições *sink*, evitando-se o retardamento artificial da taxa de dissolução intrínseca provocada pela aproximação da condição de saturação. O meio deve ser desaerado antes do início do ensaio, evitando-se a formação de bolhas na superfície do compacto. A formação de bolhas pode gerar resultados equivocados, já que impede que o compacto entre em contato com o meio de dissolução(10).

Especialmente para compostos ionizáveis e sais, o pH e a temperatura devem ser controlados, já que nesses casos a taxa de dissolução é fortemente controlada pelo pH, espécies tamponantes e concentração do tampão. O soluto pode alterar o pH na região próxima ao compacto, deixando-o diferente do restante do meio. Isso deve ser evitado para determinação da taxa de dissolução intrínseca. Para ácidos fracos, o pH deve ser 1 ou 2 unidades acima do valor do pKa do soluto e para bases fracas, 1 ou 2 unidades abaixo do pKa do soluto(10).

- **Aparatos**

O disco de rotação é composto por uma matriz e um punção (FIGURA 1). A base da matriz possui três orifícios, nos quais se fixa uma base de superfície lisa e espelhada para formação do compacto. Na cavidade da matriz coloca-se uma quantidade de material que se deseja analisar, insere-se o punção

nessa cavidade e compacta-se o material levando o conjunto a uma prensa hidráulica. Quando retirada a base de superfície lisa, obtém-se um compacto com uma única face exposta. A matriz é

encaixada na haste do dissolutor, a qual gira em velocidade constante no meio de dissolução mantido a temperatura constante(7,10).

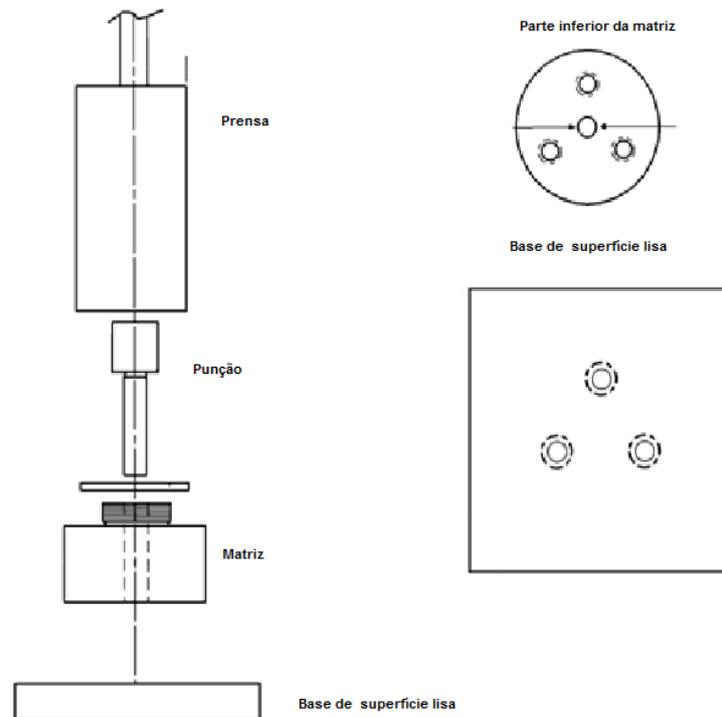


Figura 1: Desenho esquemático do aparato para dissolução intrínseca em disco(10).

O disco estacionário (FIGURA 2) também é composto pela matriz contendo um compacto. Esse conjunto é posicionado no fundo de uma cuba especial (com o fundo achatado).

Posiciona-se o aparato pá e inicia-se o ensaio com velocidade de agitação constante e temperatura do meio de dissolução constante(10,14).

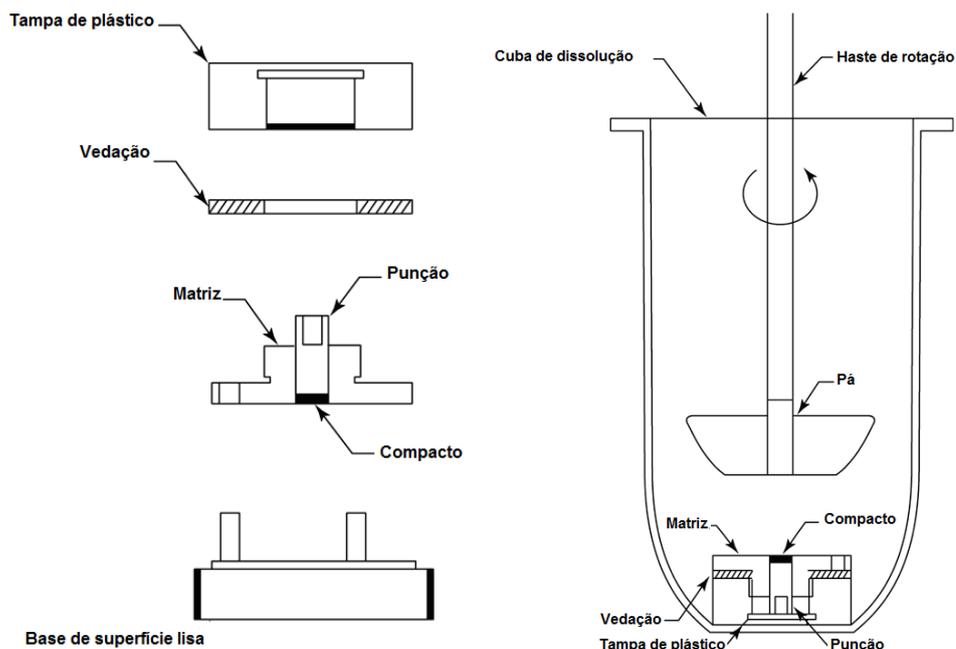


Figura 2: Desenho esquemático do aparato para dissolução intrínseca de disco estacionário(10).

Viegas *et al*(14) determinaram a taxa de dissolução intrínseca de algumas drogas utilizando os aparatos de disco rotatório e estacionário. Os resultados foram comparados calculando-se o fator de similaridade f_2 .

Há também na literatura o uso de uma miniatura do aparato de disco de rotação. Berger *et al*(15) realizaram um estudo comparando um mini aparato de dissolução intrínseca Mini-IDR™ (HeathScientific) e o aparato de disco de rotação da USP para o ensaio de dissolução intrínseca, utilizando os fármacos griseofulvina e carbamazepina. O mini aparato apresenta como vantagem utilizar pouca quantidade de fármaco para o compacto e baixo volume de meio de dissolução. Os resultados sugerem que a diminuição da escala do ensaio pode ser confiável para estudos iniciais de desenvolvimento, onde a quantidade de

fármaco disponível para análise é limitada.

APLICAÇÕES NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Para garantir a reprodutibilidade dos resultados e prever a causa de eventuais problemas com a formulação e estabilidade da forma farmacêutica é necessário entender as variações das características da matéria-prima durante o estágio de desenvolvimento. Definir os parâmetros críticos que influenciam a qualidade do produto e sugerir métodos para monitorá-los durante o desenvolvimento do produto é uma das tarefas da fase de pré-formulação(8,16).

A possibilidade de um fármaco existir em duas ou mais formas cristalinas com diferentes conformações moleculares é denominada como polimorfismo, a qual é estudada como a química do estado sólido dos fármacos.

O processo de síntese do fármaco, o processo de fabricação, a qualidade, a biodisponibilidade são afetadas diretamente pela presença de diferentes formas polimórficas de um mesmo fármaco, as quais podem alterar suas características físico-químicas(17).

Diversos polimorfos de um fármaco possuem diferentes velocidades de dissolução. Há casos que essa diferença não é significativa, mas quando significativa, ou seja, quando existe uma relação direta entre o polimorfismo e atividade farmacológica, os medicamentos podem tornar-se menos ativos, inativos ou tóxicos(18).

Quando se estuda os efeitos do polimorfismo sobre a dissolução da droga é importante que se elimine ou minimize os efeitos do tamanho de partícula(8). Foi relatado que diferenças no tamanho de partícula podem ser negligenciados para taxa de dissolução intrínseca, já que no disco compactado a área pode ser considerada constante(19).

Sehicet *al*(8) compararam nove amostras de carbamazepina anidra de três diferentes marcas e suas respectivas formas diidratadas. No ensaio de dissolução intrínseca foi utilizado o aparato de disco de rotação. Para minimizar os problemas durante a compactação as amostras foram fracionadas de acordo com o tamanho de partícula, numa faixa de 250-355 μm (faixa mais representativa entre as amostras).

Geralmente a inclinação da reta de dissolução intrínseca apresenta-se linear. No caso da carbamazepina isso não ocorreu, pois essa sofreu transformação de fase anidra para diidratada durante o teste. Essa transformação de fase é indicada através da mudança da inclinação do perfil, o que significa que a cristalização ocorre na superfície, resultando no decaimento da taxa de dissolução intrínseca da forma anidra. Este ponto de mudança da inclinação é o ponto de inflexão, o qual indica o momento da transformação da forma anidra para diidratada(8).

Formas polimórficas diferentes podem apresentar comportamentos de dissolução diferentes. Nesse estudo foram observados comportamentos diferentes entre amostras que exibiam mesma forma polimórfica. Formas polimórficas estáveis apresentam menor solubilidade que as menos estáveis. Conseqüentemente, devido à solubilidade mais baixa, a forma diidratada apresentou uma taxa de dissolução intrínseca menor quando comparada com a forma anidra(8).

Bartolomeiet *al*(13) compararam as formas hidrato e anidro de diclofenaco sódio utilizando métodos de identificação, caracterização físico-química e estudos de dissolução intrínseca. Utilizou-se disco estacionário e pás para avaliação da dissolução intrínseca. Os compactos foram analisados por espectroscopia de infravermelho confirmando que a forma

do cristal original (antes de ser comprimido) foi mantida.

A partir dos resultados, concluiu-se que o diclofenaco de sódio não é estável em condições padrão de temperatura e umidade, podendo ocorrer alterações no estado sólido. As taxas de dissolução intrínseca e solubilidade apontaram que a forma anidra é mais solúvel e possui dissolução mais rápida que a forma tetrahidratada em pH fisiológico (pH 6,8), envolvendo diferença de biodisponibilidade quando a dissolução é a etapa limitante(13).

As formas de um cristal surgem a partir do crescimento dos diferentes planos do cristal durante a cristalização. A taxa de dissolução pode ser considerada como a soma das taxas de dissolução dos planos do cristal, já que a dissolução ocorre no processo inverso do crescimento do cristal. Em uma amostra altamente texturizada, apenas alguns planos do cristal estão representados na superfície do compacto. Se esses planos tiverem propriedades energéticas excepcionais, as propriedades desse compacto poderão diferir drasticamente de outros compactos compostos pela mesma droga. Um dos objetivos do trabalho de Tenho, Tanninen&Lehto(16) foi analisar os efeitos da texturização da amostra na taxa de dissolução intrínseca utilizando disco rotatório.

Tenho, Tanninen&Lehto(16) partiram da hipótese que não há interferência da texturização das

amostras no resultado de dissolução intrínseca, sendo que não foi relatado nenhuma relação entre textura das amostras e taxa de dissolução intrínseca em trabalhos anteriores. Foram utilizados quatro fármacos (dois lotes de cada) como modelo de estudo: AAS, carbamazepina, tolbutamida e entacapone, separando-os em texturizados e menos texturizados. Através da técnica de difração de raio-x foi avaliado se a forma polimórfica ou estrutura cristalina não foi alterada durante a compressão. A textura das amostras foi avaliada antes e depois dos testes de dissolução intrínseca, utilizando-se três diferentes métodos.

Embora se acredite que a dissolução intrínseca reduza o efeito do tamanho de partículas, os resultados obtidos foram incertos. Apenas a tolbutamida apresentou resultados significativamente diferentes. Segundo Tenho, Tanninen&Lehto(16), talvez o processo de texturização possa ter modificado o estado sólido dos fármacos, aumentando ou diminuindo sua taxa de dissolução. Ainda assim, o efeito de texturização deve ser considerado como uma possível fonte de erro no ensaio de dissolução intrínseca.

O uso de tensoativos no meio de dissolução para drogas pouco solúveis é aceito por vários compêndios oficiais, como por exemplo, a USP(20).

Crison, Weiner&Amidon(21) utilizaram o fármaco carbamazepina como modelo para

avaliar a influência de dois diferentes graus de pureza de LSS na taxa de dissolução intrínseca, solubilidade e concentração micelar crítica. Avaliou-se a taxa de dissolução intrínseca da carbamazepina através do disco rotatório, em meios compostos por LSS 95%, LSS 99% e LSS 0,15M NaCl, todos na seguintes concentrações: 0,5, 1 e 2% de LSS. A velocidade de dissolução aumentou 10% com o uso de LSS 99% quando comparado com o LSS 95%. Para o LSS 0,15M NaCl não houve diferença significativa. Os resultados mostraram a sensibilidade das micelas às impurezas e eletrólitos no que diz respeito às mudanças na solubilidade e dissolução.

Zakeri-Milani *et al*(22) propuseram o uso da dissolução intrínseca em pH 6,8 ao invés da solubilidade na classificação biofarmacêutica de drogas juntamente com o estudo de permeabilidade intestinal em ratos, baseando-se na afirmação de que a taxa de dissolução intrínseca é um conceito dinâmico, sendo mais adequada para se obter correlações *in vivo* do que a taxa de solubilidade.

No geral, os compostos altamente solúveis apresentaram taxa de dissolução intrínseca (IDR) $> 3 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ e pouco solúveis $\text{IDR} < 1 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$. Alguns fármacos, como por exemplo, a furosemida apresentou um IDR maior, mas uma menor solubilidade quando comparada ao naproxeno. Isso pode ser explicado devido à taxa de dissolução intrínseca ser um fenômeno

dinâmico, e que, ao contrário da solubilidade, depende da tensão superficial e peso molecular do composto.

Yu, Amidon & Hussain(7) também realizaram um estudo no qual classificam 15 fármacos de acordo com a taxa de dissolução intrínseca. Nesse trabalho foi avaliada a viabilidade desse método na classificação de drogas e se comparou com a classificação biofarmacêutica baseada na solubilidade dos fármacos.

Para avaliação do processo foram testadas algumas variáveis do método, tais como força de compressão, volume do meio, distância do disco em relação ao fundo da cuba e velocidade de rotação. Para todos os parâmetros foram utilizados como modelo os fármacos metoprolol (altamente solúvel) e furosemida (pouco solúvel). Na avaliação do parâmetro força de compressão, os fármacos foram compactados com diferentes forças e não houve diferença significativa nos resultados. O volume do meio não influenciou na taxa de dissolução intrínseca, no entanto, para fármacos pouco solúveis foi necessário o uso de volumes menores para se obter valores de absorção das amostras maiores e mais precisos. A distância do disco em relação ao fundo da cuba poderia afetar a mistura da solução, mas os resultados obtidos demonstraram que não há interferência desse parâmetro. O aumento da taxa de dissolução intrínseca foi diretamente proporcional ao aumento da velocidade de agitação. Definiram-se,

então, os parâmetros do ensaio e as amostras foram avaliadas em três pHs diferentes (1,2, 4,5 e 6,8), abrangendo-se a faixa de pH fisiológico(7).

Zakeri-Milani *et al*(22)eYu,Amidon&Hussain(7)obtiveram resultados que concordaram entre si. Ambos defenderam que o método de dissolução intrínseca é um método simples, mas que esse deve ser mais estudado antes de se tornar uma proposta regulatória.

Maximiano *et al*(12)realizou a caracterização físico-química do antichagásicobenznidazol com o objetivo de conhecer mais sobre as propriedades dessa droga e possibilitar o melhoramento de formulações contendo esse fármaco. Avaliou a dissolução intrínseca através de compactos

revestidos com parafina, nos quais apenas uma face ficou exposta ao meio (sem parafina). O fármaco apresentou velocidade de dissolução de $0,18 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, $\text{IDR} < 1 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$, indicando que a dissolução pode ser um fator limitante na absorção.

CONCLUSÃO

A técnica de dissolução intrínseca vem sendo largamente utilizada na área de fármacos e medicamentos, para o desenvolvimento dos mais variados tipos de estudos. A taxa de dissolução intrínseca é sugerida como uma valiosa ferramenta a ser utilizada no monitoramento dos fármacos durante o desenvolvimento e controle de qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MARCOLONGO R. Dissolução de Medicamentos: Fundamentos, Aplicações, Aspectos regulatórios e Perspectivas na Área Farmacêutica [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo/USP; 2003. 127p.
2. BUENO MM, RECH N.Insumos Farmacêuticos – Aspectos Técnicos, Científicos e Regulatórios. In: Storpirtis S,Gonçalves JE,Chiann C,Gai MN, editors.Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p.12-19.
3. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 901/03 - Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSLI). Brasília (Brasil): MS/ANVISA; 2003.
4. UNITED STATES. Department of Healthy and Human Services.Food and Drug Administration.Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: CMC, 1997.

17p. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2010.

5. BROWN CK, CHOKSHI HP, NICKERSON B, REED RA, ROHRS BR, SHAH PA. Acceptable Analytical Practices of Dissolution Testing of Poorly Soluble Compounds. Pharm. Technol. 2004;56-65.

6. MARTÍNEZ PB, NAVARRO MG. Dissoluciones. In: Vila Jato JL, editor. Tecnologia Farmacêutica: Aspectos Fundamentais de los Sistemas Farmacêuticos y Operaciones básicas. Madrid: Síntesis; 2001. p. 6-142.

7. YU LX, CARLIN AS, AMIDON GL, HUSSAIN AS. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. Int. J. Pharm., 2004, 270; 221-227.

8. SEHIC S, BETZ G, HADZIDEDIC S, EL-ARINI SK, LEUENBERGER H. Investigation of intrinsic dissolution behavior of different carbamazepine samples. Int. J. Pharm., 2010, 386; 77-90.

9. AMIDON GE, HIGUCHI WI, HO NF. Theoretical and experimental studies of transport of micelle-solubilized solutes. J. Pharm. Sci., 1982, 71; 77-84.

10. ROSA TCC. Dissolução Intrínseca de Hidroclorotiazida de Diferentes Granulometrias e sua Relação com a Dissolução do Ativo em Comprimidos [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ; 2005.

11. U.S. Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, 32th ed., 2009, <1087> Intrinsic Dissolution.

12. MAXIMIANO FP, COSTA GHY, SOUZA J, CUNHA-FILHO MSS. Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benzimidazol. Química Nova, 2010, XY(00):1-6.

13. BARTOLOMEI M, BERTOCCHI P, ANTONIELLA E, RODOMONTE A. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. J. Pharm. Biomed. Anal., 2006, 40:1105-1113.

14. VIEGAS TX, CURATELLA RU, WINKLE LLV, BRINKER G. Intrinsic Drug Dissolution Testing Using the Stationary Disk System. Dissol. Technol., 2001, 8(3):1-4.

15. BERGER CM, TSINMAN O, VOLOBOY D, LIPP D, STONES S, AVDEEF A. Technical Note: Miniaturized Intrinsic Dissolution Rate (Mini-IDR™) Measurement of Griseofulvin and Carbamazepine. *Dissol. Technol.*, 2007, 14(4):39-41.
16. TENHO M, HEINANEN P, TANNINEN VP, LEHTO V. Does the preferred orientation of crystallites in tablets affect the intrinsic dissolution? *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, 43:1315-1323.
17. RAW AS, FURNESS MS, GILL DS, ADAMS RC, HOLCOMBE JR FO, YU LX. Regulatory Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in abbreviated New Drugs Applications (ANDAs). *Adv. Drug Delivery Rev.*, Amsterdã, 2004, 56(3):397– 414.
18. CUFFINI SL, PITALUGA JR A, TOMBARI DG. Polimorfismo em Fármacos. In: Storpiotis S, Gonçalves JE, Chiann C, Gai MN, editors. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 21-30.
19. HENDRIKSEN BA, WILLIAMS JD. *Int. J. Pharm.*, 1991, 69:175–180. In: Tenho M, Heinanen P, Tannien VP, Lehto V. Does the preferred orientation of crystallites in tablets affect the intrinsic dissolution? *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2007, 43:1315-1323.
20. U.S. Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, 32th ed., 2009, <1092> The Dissolution Procedure: Development and Validation.
21. CRISON JR; WEINER ND; AMIDON GL. Dissolution Media for In Vitro Testing of Water-Insoluble Drugs: Effect of Surfactant Purity and Electrolyte on In Vitro Dissolution of Carbamazepine in Aqueous Solutions of Sodium Lauryl Sulfate. *J. Pharm. Sci.*, 1997, 86(3):384-388.
22. ZAKERI-MILANI P, BARZEGAR-JALALI M, AZIMI M, VALIZADEH H. Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2009, 73:102-106.

Artigo apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso na Especialização em Gerenciamento de Laboratórios