

AVALIAÇÃO DE DILUENTE PARA COMPRESSÃO DIRETA NA OBTENÇÃO DE COMPRIMIDO REVESTIDO DE DICLOFENACO DE POTÁSSIO® 50 MG

Raíssa da Silva Lins¹, Flávia Patrícia Morais de Medeiros², Aíla Karla Mota Santana³

EVALUATION OF DIRECT COMPRESSION DILUENT IN GETTING DICLOFENAC POTASSIUM COATED TABLET 50 MG

Endereços dos autores:

1. Raíssa da Silva Lins - Faculdade Pernambucana de Saúde. E-mail: raissa_lins@hotmail.com
2. Flávia Patrícia Morais de Medeiros - Faculdade Pernambucana de Saúde / Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes. E-mail: flavia.morais@fps.edu.br
3. Aíla Karla Mota Santana - Faculdade Pernambucana de Saúde / Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco Governador Miguel Arraes. E-mail: aila.santana@fps.edu.br

RESUMO

A pesquisa teve como objetivo avaliar o impacto da mudança do insumo celulose microcristalina (com granulometria diferentes) no comprimido revestido diclofenaco de potássio 50 mg. Os núcleos foram obtidos por compressão direta, com lotes definidos por proporcionalidade ao lote industrial. Os núcleos foram avaliados durante o processo de fabricação através de testes farmacopêicos, com amostragens no início, meio e fim da compressão, executando-se os testes físicos e físico-químicos e, após revestimento, estes também foram realizados nos comprimidos revestidos. Os testes realizados foram: peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, uniformidade, doseamento e perfil de dissolução. Os resultados obtidos demonstram que há uniformidade entre lotes e que esta uniformidade foi mantida em um escalonamento, bem como não foi observado diferenças significativas quando comparamos o processo produtivo com os dois tipos de granulometria da celulose microcristalina (CM 200 e CM 250).

Palavras-chave: diclofenaco, otimização, comprimidos.

ABSTRACT

The research aimed to assess the impact of change of the input microcrystalline cellulose (with different particle size) in the diclofenac potassium coated tablet 50 mg. the cores were obtained by direct compression, with lots defined by proportionality to the batch. The cores were evaluated during the manufacturing process through pharmacopeicos testing, with samples at the beginning, middle and end of compression, running the physico-chemical and physical tests and, after coating, these were also made in coated tablets. The tests were as follows: average weight, hardness, friability, disintegration, uniformity, determination and dissolution profile. The results obtained show that there is uniformity between batches and uniformity was maintained in a staggering, and was not observed significant differences when we compare the production process with the two types of particle size of microcrystalline cellulose (MC 200 e MC 250).

Key-words: diclofenac, optimization, tablets.

INTRODUÇÃO

Os agentes antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) tem a capacidade de suprimir os sinais e sintomas da inflamação. Essas drogas também exercem efeitos antipiréticos e analgésicos. O mesmo mecanismo sustenta alguns efeitos colaterais, como, particularmente a toxicidade gastrointestinal. A maioria destas reações adversas é relativa à inibição da enzima cicloxigenase.¹

O diclofenaco de potássio é derivado do ácido benzenoacético. Apresenta-se como um pó cristalino branco ou levemente amarelado, ligeiramente higroscópico, solúvel em água, facilmente em metanol, solúvel em álcool, pouco solúvel em acetona.²

Dentre as vias de administração, a via oral é a mais comumente utilizada para a administração de fármacos e dentre as várias formas farmacêuticas, os comprimidos são as de mais amplo emprego, pois proporcionam facilidade de manipulação, identificação e administração para o paciente.³

Um comprimido é constituído por um ou mais fármacos e por um conjunto de outras substâncias, agrupadas em uma formulação completa. É empregado, especialmente para a administração sistêmica de fármacos, para tal emprego, o fármaco deve ser liberado do comprimido, dissolvido nos fluidos da boca, do estômago ou do intestino antes de ser absorvido para circulação sistêmica, pela qual alcança os sítios de ação.⁴

É obtido pela aproximação forçada de partículas entre si por compressão dos materiais particulados, o que permite a coesão das partículas na forma de um espécime sólido poroso de geometria determinada. Além dos insumos farmacêuticos ativos, os comprimidos contêm um grande número de excipientes; sua importância é permitir e assegurar que a operação de compactação ocorra satisfatoriamente e os comprimidos sejam obtidos com qualidade especificada.⁴ Este processo, torna-se fundamental quando a formulação será produzida por compressão direta.

Uma formulação bem-sucedida de uma forma farmacêutica estável e eficaz depende da seleção cuidadosa dos excipientes que serão adicionados para facilitar a administração, promover a liberação e protegê-lo da degradação. Antes do desenvolvimento da forma farmacêutica são determinadas as propriedades físicas e químicas fundamentais da molécula do fármaco e outras propriedades derivadas do fármaco em pó.⁴

A celulose microcristalina é preparada a partir da celulose natural, após purificação. A hidrólise sob condições controladas libera os microcristais celulósicos estáveis, os quais são compostos de feixes firmes de cadeias de celulose em um arranjo linear rígido.⁵

A compressão direta é o processo de fabricação preferido na indústria farmacêutica para obtenção de comprimidos. Alguma das vantagens oferecidas pela compressão direta para produção de comprimidos implica: redução de custos, rapidez do processo, menor perda de material, além da não exposição do princípio ativo ao calor e solventes.⁶

O revestimento de comprimidos consiste na aplicação de um material sobre a superfície externa de um comprimido, em que envolve a deposição, normalmente por meio de um método de aspersão, de uma fina película de polímero ao redor do núcleo comprimido. O líquido de revestimento (solução ou suspensão) contém um polímero de meio líquido apropriado, junto com outros adjuvantes. As condições de secagem permitem a remoção do solvente, de modo a deixar ao redor do núcleo comprimido.⁴

O revestimento de comprimidos tem a intenção de conferir benefícios e propriedades à forma farmacêutica não-revestida, dentre esses, proteger da luz e umidade, mascarar o sabor, revestimento colorido é bom para identificação do produto, altera a liberação do ativo, evita a inativação do ativo no estômago, e outros.⁷

Bem como o revestimento pode ser utilizado para otimizar o prazo de validade de um comprimido, uma vez que diversos polímeros constituem barreiras eficientes contra a permeação de vapor de água ou outros gases da atmosfera. Um polímero escolhido para a formulação do revestimento deve possuir uma elevada resistência ao impacto e à abrasão, encontrados no manuseio normal dos comprimidos revestidos.⁴

O controle de qualidade é o processo pelo qual a indústria avalia a qualidade real, compara com padrões e toma decisões conforme os resultados. A análise de medicamentos é realizada com frequência na rotina dos laboratórios das indústrias, pela preocupação a diversos acontecimentos de medicamentos falsificados, adulterados e alterados e também uma falha durante o processo. De modo que asseguram que a população vai adquirir um produto de confiabilidade.^{8,9}

As avaliações físico-químicas realizadas no controle de qualidade na forma farmacêutica comprimido consistem em uniformidade de conteúdo, doseamento, dissolução (e/ou perfil de dissolução), peso médio, dureza, friabilidade e desintegração.¹⁰

Para que os medicamentos possam ser comercializados é necessário que tenham sido registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e recebem o número de Registro no Ministério da Saúde por sua Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED).¹¹

O objetivo da alteração pós-registro é de classificar as modificações pós-registros de medicamentos e estabelecer documentação e os ensaios exigidos pela ANVISA. Para alteração de medicamento pós-registro aplica-se o Histórico de Mudanças do produto (HMP), formulário no qual deverão ser registradas as mudanças/alterações ou inclusões pós-registros de medicamentos. Algumas mudanças consideradas de menor impacto serão isentas de protocolização individual.¹²

Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar o impacto da mudança do insumo celulose microcristalina (com diferentes granulometrias, atualmente produzida com CM 250 e avaliar o impacto da nova proposta, CM 200) na qualidade do produto LAFEPE® DICLOFENACO DE POTÁSSIO 50 MG, obtido por compressão direta. A substituição se faz necessária, pois o fabricante da celulose microcristalina irá deixar de produzir a CM 250, para fornecer apenas a CM 200.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Processo de obtenção dos comprimidos

A manipulação dos lotes foi obtida por compressão direta. O tamanho dos lotes foi definido por uma proporcionalidade do tamanho do lote industrial, considerando que o lote industrial é de 120,00 Kg, foram manipulados dois lotes, um 1,2 Kg (1301LBS01) e outro de 12,0 Kg (1301LBS02). Não foi possível a produção do lote industrial devido à indisponibilidade de área produtiva.

Os lotes foram produzidos em escala de bancada, utilizando o mesmo tipo de equipamento utilizado para produção de lotes industriais, no setor de Pesquisa & Desenvolvimento do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco “Governador Miguel Arraes” (Lafepe®).

A mistura de pós foi obtida a partir do diclofenaco de potássio, celulose microcristalina 200 (diluente) e croscarmelose sódica (desintegrante) realizada em misturador em “V” por 20 minutos. Em seguida, a mistura foi tamisada para deixar as

partículas uniformes. Dióxido de silício coloidal (deslizante) e o estearato de magnésio (lubrificante) foram tamisados e, posteriormente, foram adicionados ao misturador em “V” Lawes[®] juntamente com a mistura inicial e misturados por 10 minutos. Foi realizada a compressão em compressora rotativa de 16 punções da marca Neuberger[®].

2. Revestimento pelificado

O lote 1301LBS001, lote de bancada, foi avaliado considerando o processo de compressão e os ensaios físicos e físico-químicos, neste não foi realizado o revestimento, pois seu tamanho foi menor que a capacidade da revestidora de comprimidos. Já no lote 1301LBS002, foi fracionado e três diferentes processos de revestimento foram realizados (com 2,0Kg cada, considerando a capacidade mínima do equipamento), com intuito de otimizar o processo, ou seja, definir os parâmetros de revestimento. Contudo, observou-se falta de uniformidade na película no primeiro teste, neste não foi realizado os testes de controle analítico.

Para o revestimento, calculou-se um ganho de peso de 3% com dispersão a 8%. Para a obtenção da dispersão de revestimento foram colocados no agitador mecânico, sob agitação moderada, o cloreto de metileno, o hidroxipropilmetilcelulose e o polietilenoglicol por 50 minutos. Em outro agitador mecânico, foram colocados, também, sob agitação moderada, o álcool etílico a 96% e o corante vermelho, estes por 30 minutos. As dispersões foram unidas em um único recipiente e mantida sob agitação moderada por 30 minutos, em seguida foi tamisada e colocada na alimentação da Hi-Coater. Os parâmetros de revestimentos foram sendo otimizados durante cada um dos testes de revestimento, dentre eles, pressão da otimização da dispersão, temperatura, fluxo da dispersão e tempo de revestimento.

3. Metodologia de controle de qualidade

As análises de controle de qualidade foram realizadas de acordo com Procedimento Operacional Padrão do Lafepe (POP DIFIQ PA 010).

Amostras de núcleos foram coletadas durante a compressão (início, meio e fim) para o controle em processo, sendo realizadas todas as análises físicas (peso médio, dureza, friabilidade e desintegração).

Para o produto acabado (comprimido revestido) foram avaliados os parâmetros físico e físico-químico: peso médio, dureza, desintegração, dissolução (perfil de dissolução), doseamento e uniformidade de conteúdo.

Além da produção dos lotes de bancada, também foi acompanhado a manipulação e compressão de um lote industrial (13021419) na Divisão de Sólidos do Lafepe, e avaliado conforme realizado para o lote de bancada, com o objetivo de avaliar a ocorrência de diferenças no processo produtivo diante da celulose microcristalina com diferentes granulometrias.

3.1 Peso médio

Foi realizado mediante a pesagem de 10 núcleos ou comprimidos revestidos, individualmente. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites, porém nenhuma poderá está acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas, as variações têm que ser em torno de $150\text{mg} \pm 7,5\%$ (138,75 a 161,25mg) para o núcleo e para o comprimido revestido, $154,5,0 \pm 7,5\%$ (142,91 a 166,09mg).

3.2 Dureza

Foram avaliados 10 núcleos e comprimidos revestidos, individualmente, no durômetro para determinar a dureza dos comprimidos. A dureza mínima aceitável é de 5 Kgf/cm^2 .

3.3 Friabilidade

Foram pesados 10 núcleos conjuntamente e colocado no friabilômetro. Em seguida os mesmos foram submetidos a 100 rotações (os núcleos rolam e caem dentro de um receptáculo giratório). No final do teste, os núcleos foram pesados, para determinar a massa perdida. A friabilidade máxima aceitável é de 1,5%, mas considerando que os comprimidos serão revestidos, foi definido como critério de aceitação até 0,5%.

3.4 Desintegração

Foram utilizados 06 núcleos ou comprimidos revestidos no aparelho de desintegração, que consiste de um sistema de cesta e tubos, com recipientes apropriados para o líquido de imersão, o qual foi utilizado a água em uma temperatura de a 37°C, e

de mecanismo para movimentar verticalmente as cestas e os tubos no líquido de imersão, com frequência constante e percurso específico. Foi analisado em quanto tempo o comprimido se desintegrava.

3.5 Perfil de dissolução

Seguiu conforme o método validado e descrito no POP, onde foram pesados 06 núcleos ou comprimidos revestidos, individualmente, estes foram colocados no “aparato do dissolutor” para que os comprimidos caíssem de forma simultânea. O aparato utilizado foi a pá com rotação de 50 rpm. Foram utilizados 900 mL de água purificada como meio de dissolução em cada cuba com 37,5°C de temperatura, onde os tempos de coletas foram 5, 10, 15, 30 e 45 minutos. O perfil de dissolução determina a quantidade de fármaco liberado por período de tempo. A amostra e o padrão foram preparados de forma que a concentração final foi de 0,01mg/mL de diclofenaco de potássio. Em seguida, estes foram analisados em espectrofotômetro com a absorbância de 276nm.

3.6 Uniformidade de conteúdo

Método validado conforme descrito no POP, onde foram pesados, individualmente, 10 comprimidos revestidos de diclofenaco de potássio 50mg e transferido para um balão volumétrico de 100mL. Amostra e padrão foram preparados de forma que a concentração final foi de 0,01mg/mL de diclofenaco de potássio. A concentração foi determinada em espectrofotômetro a 276nm.

3.7 Doseamento

A partir do método validado conforme descrito no POP, foi pesado o equivalente a 50 mg de diclofenaco de potássio, partindo de um pulverizado (“pool”) de 10 comprimidos e foram transferidos para balão volumétrico e diluídos de forma que a concentração final foi de 0,01mg/mL de diclofenaco de potássio. A solução padrão foi preparada nas mesmas condições. A concentração foi determinada em espectrofotômetro a 276nm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme pode ser observado no Quadro 1, os resultados do controle em processo dos lotes produzidos demonstram que as amostras retiradas no início, meio e fim da compressão, apresentaram-se dentro dos limites farmacopéicos nos parâmetros físicos, bem como demonstraram uma uniformidade entre as diferentes etapas do processo de compressão de cada lote. Também foi possível observar que existe uma uniformidade dos resultados obtidos entre os lotes produzidos, desta forma, acredita-se que esta alteração não causou impacto no processo durante a transposição de escala, mas é necessário manipular outros lotes industriais, no mínimo três, para garantir esta reprodutibilidade de resultados, realizando estudos comparativos.

Nas avaliações físico-químicas, descritas no Quadro 2, foi possível observar que os resultados também se apresentaram-se dentro dos parâmetros farmacopéicos e que o processo de revestimento não alterou de forma significativa as características, antes observadas no núcleo, pois verificou-se uma uniformidade nos resultados obtidos entre os lotes produzidos.

É importante salientar que os testes de revestimento realizados no lote 1301LBS02, não foram eficientes, sendo necessário otimizar este processo definindo os parâmetros para uma transposição. Contudo, foi realizado o perfil de dissolução comparativo entre o núcleo e os testes 2 e 3 de revestimento, conforme observado no gráfico 1, o que demonstra que os revestimentos dos dois testes apresentam perfis de liberação semelhante.

No Gráfico 2, podemos observar o perfil de dissolução comparativo realizado no lote industrial (13021419), entre o núcleo e o comprimido revestido, em que o processo de revestimento diminui a liberação do fármaco nos tempos iniciais (até 15 minutos), mesmo sendo um revestimento gastrossolúvel, mas a partir de 30 minutos já se observou comportamento semelhante entre núcleo e comprimido revestido. Este mesmo raciocínio aplicou-se para o Gráfico 1, entre o núcleo e os dois testes de revestimento, em que a partir de 30 minutos já atingiram mais de 100%.

CONCLUSÕES

Com estes resultados prévios, foi possível observar que a alteração na granulometria da celulose microcristalina não apresentou impacto no processo produtivo, bem como apresentou uma uniformidade nos resultados físico e físico-

químicos dos lotes obtidos por escalonamento, todavia é necessário uma avaliação comparativa entre lotes industriais com celuloses de granulometrias diferentes, para garantir esta substituição, o que não foi possível durante esta pesquisa por indisponibilidade de área produtiva, devido a programação industrial do Lafepe[®].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katzung BG. Farmacologia Básica e Clínica. 9 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara; 2005. p. 482.
2. Farmacopeia Brasileira. Volume 2. Brasília: 5 ed. 2010. p 902.
3. Ansel HC, Popovich NG, Allen Jr LV. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas & Sistemas de liberação de fármacos. 6 ed. São Paulo: Editora Premier; 2000. p.175.
4. Tecnologia Farmacêutica: Comprimidos Revestidos [acesso em: 24 abr. 2013]. Disponível em: <http://boaspraticasfarmaceuticas.blogspot.com.br/2009/09/tecnologiafarmaceutica-comprimidos.html>
5. Celulose microcristalina ou, simplesmente [acesso em: 16 junh. 2013]. Disponível em: [CMChhttp://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/130.pdf](http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/130.pdf)
6. Aulton ME. Comprimidos e Compressão. In: Alderborn G, editor. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 402-443.
7. Toller Aline Brondani. Excipientes a base de celulose para compressão direta [acesso em: 03 maio. 2013]. Disponível em: <http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2005/exci%C2%A1entes.pdf>
8. Aulton ME. Comprimidos e Compressão. In: Alderborn G, editor. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 402-443.
9. Allen Jr LV. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8 ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p.84.
10. Controle de qualidade de fármacos [acesso em: 24 abr. 2013]. Disponível em: <http://www.eduquim.ufpr.br/matdid/quimsoc/pdf/experimento1.pdf>.

11. Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil [acesso em: 24 abr. 2013]. Brasília, 20 de janeiro de 2005. http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm
12. Resolução –RDC N° 48, de 6 de outubro de 2009 [acesso em: 24 abr. 2013]. Disponível em: http://www.portal.rn.gov.br/content/aplicacao/sesap_suvisa/arquivos/gerados/instruc_normativa_11_2009.pdf.

ANEXO

Gráfico 1: Resultado do perfil de dissolução comparativo entre o lote 1301LBS02 (núcleo) e os comprimidos revestidos nos testes 2 e 3 deste lote:

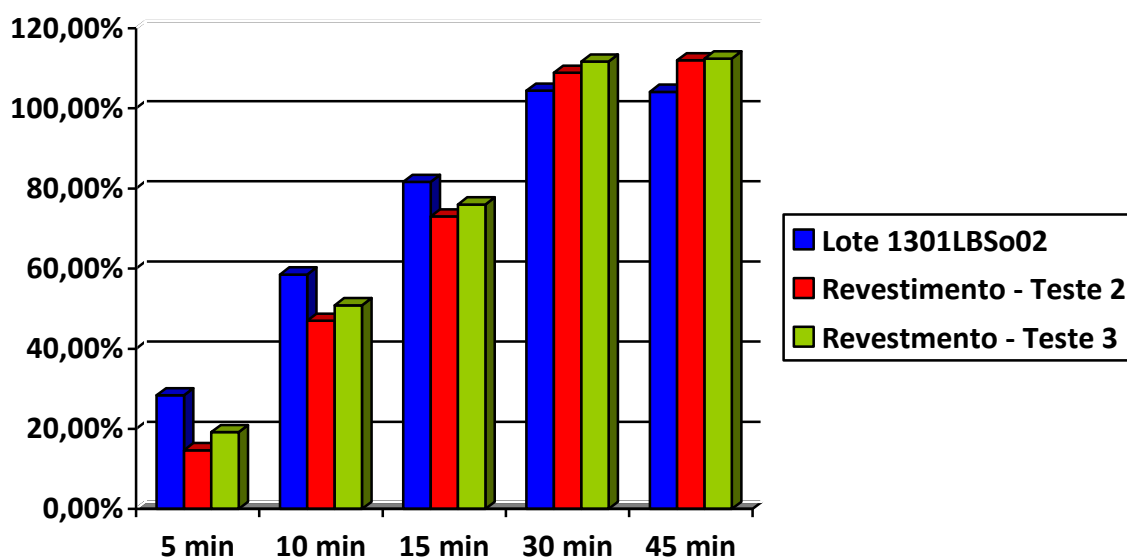
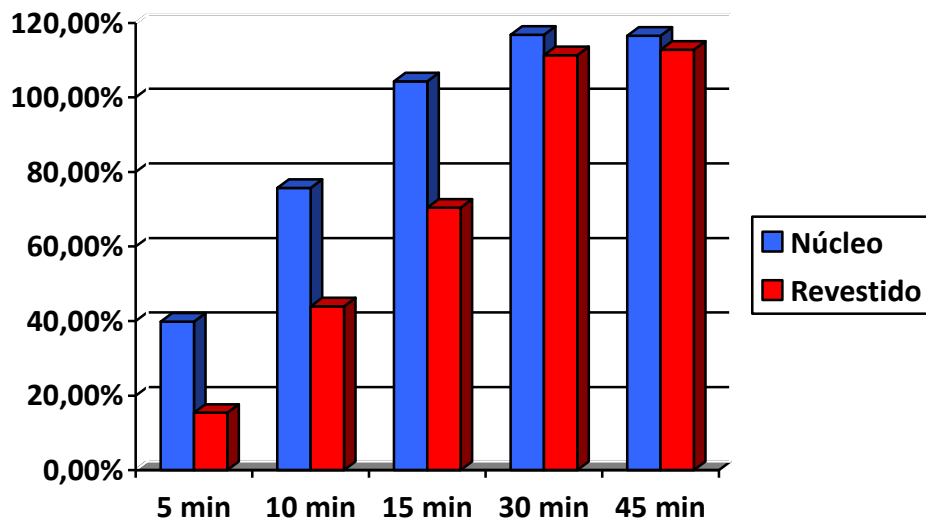


Gráfico 2: Resultado do perfil de dissolução comparativo entre o núcleo e o comprimido revestido do lote industrial (13021419)



Quadro 1: Resultado das análises físicas (controle em processo) dos lotes de bancada e lote industrial.

| Especificação | | Peso médio | Dureza | Friabilidade | Desintegração |
|------------------|---------------|--------------------------------------|--|------------------|--------------------------------------|
| Lote | Etapa | 155mg ± 7,5% | > 5 Kgf/cm² | < 0,5% | < 30 minutos |
| 1301LBS01 | Início | 152,07 mg (149,40 a 154,50 mg) | 7,58Kgf/cm ² (7,0 a 8,4 Kgf/cm ²) | 0,07% | 1°comp = 7'45'' 6°comp = 9'00'' |
| | Meio | 152,36 mg (151,00 a 153,70 mg) | 7,51 Kgf/cm ² (6,7 a 8,1 Kgf/cm ²) | 0,08% | 1°comp = 8'00'' 6°comp = 9'00'' |
| | Fim | 150,39 mg (147,70 mg a 152,20 mg) | 7,30 Kgf/cm ² (6,4 a 7,9 Kgf/cm ²) | 0,12% | 1°comp = 7'21'' 6°comp = 8'10'' |
| 1301LBS02 | Início | 152,31 mg (143,40 a 156,90 mg) | 7,54 Kgf/cm ² (6,1 a 9,3 Kgf/cm ²) | 0,01% | 1°comp = 6'00'' 6°comp = 12'00'' |
| | Meio | 151,58 mg (149,20 mg a 153,90 mg) | 8,85 Kgf/cm ² (8,2 a 9,5 Kgf/cm ²) | 0,06% | 1°comp = 11'00'' 6°comp = 18'00'' |
| | Fim | 152,53 mg (148,90 mg a 154,80 mg) | 8,73 Kgf/cm ² (7,7 a 10 Kgf/cm ²) | 0,07% | 1°comp = 10'00'' 6°comp = 12'00'' |
| 13021419 | Início | 148,09 mg (143,60 a 153,00mg) | 6,19 Kgf/cm ² (5,1 a 6,9 Kgf/cm ²) | 0,47% | 1°comp = 10'00'' 6°comp = 10'30'' |
| | Meio | 152,60 mg (148,80 a 154,60 mg) | 6,53 Kgf/cm ² (6,0 a 7,2 Kgf/cm ²) | 0,03% | 1°comp = 8'00'' 6°comp = 10'00'' |
| | Fim | 151,31 mg (146,10 mg a 154,70 mg) | 6,46 Kgf/cm ² (5,9 a 7,4 Kgf/cm ²) | 0,37% | 1°comp = 9'20'' 6°comp = 10'20'' |

Quadro 2: Resultado das análises físicas e físico-químicas dos lotes produzidos com seus respectivos lotes revestidos.

| PARÂMETROS | ESPECIFICAÇÃO | 1301LBS01 (Núcleo) | 1301LBS02 (Núcleo) | 1301LBS02 (Rev. Teste 2) | 1301LBS02 (Rev. Teste 3) | 13021419 (Núcleo) | 13021419 (Revestido) |
|---------------------------------|-------------------------------------|---|--|--|---|--|---|
| Peso médio | 155mg ± 7,5% (143,61 a 166,89mg) | 150,60mg (144,50 a 160,70mg) | 152,53mg (149,92 a 159,50 mg) | 151,45mg 149,50 a 162,50mg) | 151,78mg 145,2 a 160,40 mg) | 151,31mg 149,43, 160,90mg) | 148,97mg 152,2 a 160,40mg) |
| Dureza | > 5Kgf/cm ² | 7,30Kgf/cm ² (8,4 a 9,5 Kgf/cm ²) | 8,73Kgf/cm ² (7,2 a 10,5 Kgf/cm ²) | 6,77Kgf/cm ² (6,2 a 9, Kgf/cm ²) | 8,36Kgf/cm ² (862 a 7,0 Kgf/cm ²) | 6,46Kgf/cm ² (9,2 a 10 Kgf/cm ²) | 7,76Kgf/cm ² (7,2 a 8,5 Kgf/cm ²) |
| Friabilidade | < 0,5% | 0,12% | 0,07% | - | - | 0,37% | - |
| Desintegração | Menor que 30min em água a 37°C | 8'10'' | 10'30'' | 12'12'' | 8'30'' | 10'20'' | 12'33'' |
| Doseamento | 90 a 110% (CV<2,0%) | 92,50% (CV=0,03%) | 99,65% (CV= 0,50%) | 94,84% (CV=0,27%) | 97,32% (CV=1,28%) | 99,57% (CV=0,05%) | 90,48% (CV=0,11) |
| Uniformidade de conteúdo | 85 a 115% (CV<6,0%) | 89,62% (CV=0,70%) | 97,88% (CV=1,46%) | 96,80% (CV=5,81%) | 98,98% (CV= 6,00%) | 83,71% (CV=3,03%) | 96,37% (CV=3,49%) |
| Dissolução | Maior que 80% em 45 min (CV≤10,0%) | 98,10% (CV=3,18%) | 104,00% (CV=3,05%) | 111,97% (CV=3,81%) | 112,43% (CV=3,65%) | 116,51% (CV=3,31%) | 112,80% (CV=4,10%) |