

**Esp. Francisco Wallison Barbosa de
Lima**



Universidade Federal do Ceará, UFC, Brasil
barbosa.wallison@gmail.com

Me. Gabrieli da Penha Bezerra



Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará,
FAECE, Brasil
gabrielipb@gmail.com

Dr. Carlos André Moura Arruda



Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará,
FAECE, Brasil
andrecaninde@yahoo.com.br

ENSAIOS FÍSICOS DE QUALIDADE DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS E DE REFERÊNCIA DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

RESUMO

O controle de qualidade constitui um conjunto de operações com intuito de averiguar e atestar a conformidade de medicamentos com as monografias estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira. Aliada ao cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), a avaliação das propriedades físicas de produtos farmacêuticos pode proporcionar a comercialização de medicamentos de qualidade, seguros e eficazes. O cloridrato de propranolol é um anti-hipertensivo do tipo betabloqueador disponível para prescrição no Brasil também como medicamento genérico, devendo estar de acordo com os parâmetros estabelecidos pelos compêndios oficiais. Para avaliar a qualidade física de comprimidos de referência e genéricos de cloridrato de propranolol (40 mg) dispensados em uma farmácia comunitária de Fortaleza, realizou-se um estudo experimental por meio das análises de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração, conforme o preconizado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição. As amostras utilizadas neste trabalho foram separadas em grupos designados por 'R' para os medicamentos de referência e 'G' para os medicamentos genéricos. Os dois grupos foram avaliados em triplicata, por análise estatística descritiva. Ao final dos ensaios, foi observado que as amostras avaliadas atenderam às especificações farmacopeicas quanto aos parâmetros físicos de qualidade, cumprindo, dessa forma, parte dos requisitos necessários à demonstração de equivalência farmacêutica requeridos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Palavras-chave: Controle de qualidade. Propranolol. Comprimidos. Medicamentos.

PHYSICAL QUALITY TESTS OF GENERIC AND REFERENCE PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLET

ABSTRACT

Quality control is a set of operations designed to ascertain and certify the conformity of medicines with the monographs established by the Brazilian Pharmacopoeia. Allied to compliance with Good Manufacturing Practices (GMP), the evaluation of the physical properties of pharmaceutical products can enable the marketing of quality, safe and effective medicines. Propranolol hydrochloride is a beta-blocker-type antihypertensive that is also available for prescription in Brazil as a generic drug and must comply with the parameters established by official compendia. In order to evaluate the physical quality of reference and generic propranolol hydrochloride tablets (40 mg) dispensed in a community pharmacy in Fortaleza, an experimental study was carried out using analyses of average weight, hardness, friability and disintegration, as recommended by the Brazilian Pharmacopoeia 6th Edition. The samples used in this study were separated into groups called 'R' for reference drugs and 'G' for generic drugs. The two groups were evaluated in triplicate using descriptive statistical analysis. At the end of the tests, it was observed that the samples evaluated met the pharmacopoeial specifications for physical quality parameters, thus fulfilling part of the requirements for demonstrating pharmaceutical equivalence demanded by the National Health Surveillance Agency (ANVISA).

Keywords: Quality control. Propranolol. Tablets. Medicines.

Submetido em: 31/08/2022

Aceito em: 13/11/2023

Publicado em: 18/12/2023

1 INTRODUÇÃO

Considerada uma etapa da fabricação de medicamentos de suma importância, o controle de qualidade utiliza de uma série de estratégias que objetivam analisar a qualidade do medicamento, empregando o que preconiza a Farmacopeia Brasileira. O uso de um produto que não está dentro da conformidade exigida pode resultar em resultados terapêuticos insatisfatórios e insegurança pro paciente, além de prejuízos para a empresa fabricante. É de suma importância que ocorra a análise de qualidade de um medicamento, para que este produto venha a ser liberado para comercialização de maneira que haja segurança, qualidade e farmacoterapia íntegras, durante todo o seu período de validade (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 301/2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) determina que o gerenciamento de qualidade garanta que produtos sejam produzidos e controlados, de acordo com os padrões de qualidade apropriados para uso e solicitados pelo registro sanitário, e a autorização para o uso em ensaio clínico, isso encontra-se dentro das Boas Práticas de Fabricação (BPF) (BRASIL, 2019).

A avaliação das propriedades físico-químicas pode garantir medicamentos seguros, de qualidade e eficazes para comercialização no mercado farmacêutico (RIGOBELLO *et al.*, 2013).

No caso das formas farmacêuticas sólidas tais como pó, grânulos, cápsulas e comprimidos, alguns testes como dureza, friabilidade, determinação de peso e desintegração são preconizados pela farmacopeia, com intuito de avaliar a qualidade destas formas farmacêuticas. Ao final dos ensaios é possível avaliar se há ou não uma discordância dentro desses parâmetros. Nos comprimidos, em particular, as características de tamanho, forma, peso, dureza, espessura, desintegração e dissolução e outros aspectos podem variar, dependendo da finalidade de uso e do método de fabricação (ALLEN JUNIOR *et al.*, 2013).

Esses parâmetros devem ser avaliados em todos os tipos de medicamentos, sejam eles denominados de referência, similares ou genéricos. O medicamento de referência é aquele inovador registrado junto ao órgão federal responsável pela vigilância sanitária, este deverá apresentar eficácia, segurança e qualidade comprovada cientificamente junto ao órgão competente. Enquanto o medicamento genérico é considerado similar ao de

referência, intercambiável e produzido após a perda ou renúncia da patente, quando comprovada sua qualidade e eficácia terapêutica. Para um medicamento ser considerado genérico, precisa possuir as mesmas propriedades que o medicamento de referência (GIROLINETO, 2009). O medicamento genérico surgiu a partir da Lei nº 9.987/1999, como uma forma de aumentar o acesso a medicamentos com menor custo e eficácia assegurada, além de estimular a economia nacional (MELLA *et al.*, 2002; DAGA *et al.*, 2006).

Quando se trata do controle de qualidade de medicamentos genéricos e de referência, a RDC nº 58, de 10 de Outubro de 2014 e RDC nº 135, de 29 de Maio de 2003, ambas da ANVISA, informam que para essas categorias serem intercambiáveis precisam passar por alguns testes e apresentarem bioequivalência, biodisponibilidade e equivalência farmacêutica semelhante, onde a biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo, a bioequivalência é quando um fármaco é administrado na mesma condição e dose e não apresenta diferenças significativas em relação a sua biodisponibilidade e a equivalência farmacêutica (BRASIL, 2003; BRASIL, 2014).

Portanto, as formas farmacêuticas nas quais a substância ativa existe na forma sólida, especialmente comprimidos cuja dissolução pode ser significativamente afetada pelas propriedades inerentes à própria droga e excipientes que facilitam ou dificultam a dissolução, merecem atenção especial. Deve-se ressaltar que as diferenças relacionadas às propriedades físicas e físico-químicas do medicamento e de outros ingredientes na preparação e no processo de fabricação podem causar diferenças na biodisponibilidade, porém podem ser controladas durante o seu processo de produção (MEDEIROS *et al.*, 2019).

O cloridrato de propranolol, um antagonista beta adrenérgico não seletivo, é um medicamento utilizado para hipertensão, enxaqueca e tratamento de arritmias, que se encontra disponível no mercado na forma farmacêutica de comprimidos e, portanto, deve passar, dentre outros, pelos testes físicos citados anteriormente para que seja assegurado ao paciente a sua qualidade (RIGOBELLO *et al.*, 2013; BIANCHIN *et al.*, 2012; LOURENÇO *et al.*, 2019; KATZUNG, 2014).

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade física de comprimidos genéricos e de referência do cloridrato de propranolol 40 mg, através dos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração.

2 MÉTODOS

Este trabalho se caracteriza por ser uma pesquisa experimental, com abordagem quantitativa. Os experimentos realizados fornecem informações sobre a qualidade física dos comprimidos avaliados. Os ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e desintegração foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará (FAECE).

Foram utilizados um total de 336 comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg, sendo 168 comprimidos genéricos e 168 comprimidos de referência, considerando que os testes foram realizados em triplicata.

A Farmacopeia Brasileira, compêndio oficial usado como referência para esse estudo, determina a utilização de quantidades diferentes de amostras a depender do ensaio realizado. Sendo então necessários 20 comprimidos para a determinação do peso médio, 10 comprimidos para a realização do teste de dureza, 20 comprimidos para determinação da friabilidade e 6 comprimidos para o ensaio de desintegração, totalizando 56 comprimidos para cada grupo avaliado. Dessa forma, os comprimidos foram divididos em 6 grupos, sendo 3 de comprimidos de referência e 3 grupos de genéricos, denominados neste trabalho por R1, R2 e R3 e G1, G2 e G3, respectivamente. Os comprimidos não revestidos de cloridrato de propranolol foram adquiridos em uma farmácia comercial na cidade de Fortaleza e os experimentos ocorreram conforme metodologia a seguir:

2.1 Peso médio

Utilizando uma balança analítica da marca Gehaka: modelo BK400, foram pesados 20 comprimidos individualmente, de cada um dos grupos de medicamentos e assim, foi determinado o peso médio. A literatura preconiza que podem ser toleradas no máximo duas unidades fora dos limites especificados, no entanto, nenhuma das unidades pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens estabelecidas. Para comprimidos não-revestidos que apresentem peso médio entre 80 mg e 250 mg, o limite de variação de peso permitido é de $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2019).

2.2 Dureza

A análise da dureza foi realizada com auxílio de um durômetro da marca Ethik, modelo BK298. Foram testados 10 comprimidos, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerando a forma, presença de ranhura e gravação), submetendo-os à ação do aparelho e registrando a medição da força aplicada. O resultado foi calculado por meio de uma média dos valores obtidos ao final do teste e o aparelho foi calibrado com precisão de 1 N (BRASIL, 2019).

2.3 Friabilidade

Os comprimidos foram pesados e posteriormente introduzidos no friabilômetro da marca Etick, modelo 300, e submetidos à ação mecânica com velocidade de 25 rotações por minuto, durante 4 minutos. Após decorrido o tempo estabelecido, todo o conteúdo de pó da superfície do aparelho foi removido e os comprimidos foram pesados novamente. Ao final do teste nenhum comprimido deve se apresentar quebrado, lascado, rachado ou partido. Os parâmetros aceitáveis para este teste é que haja uma perda menor ou igual a 1,5% do seu peso (BRASIL, 2019).

2.4 Desintegração

Para determinar em quanto tempo ocorreu a desintegração de comprimidos, foi utilizado um desintegrador da marca Etick, modelo 301AC, contendo cestas, tubos e o líquido de imersão. Foram utilizados 6 comprimidos, colocando-os um em cada cesta, e o aparelho foi acionado. As amostras foram submetidas a movimentos verticais por 30 minutos, utilizando água mantida a 37 °C como líquido de imersão. Ao final do tempo determinado, os movimentos das cestas foram cessados e foi observado o material em cada um dos tubos. A literatura preconiza que todos os comprimidos devem estar totalmente desintegrados (BRASIL, 2019).

3 RESULTADOS

Primeiramente, foi realizada a determinação do peso médio conforme resultados apresentados na tabela 1. Os comprimidos de referência e genéricos se apresentaram em conformidade com os limites de variações de peso ($\pm 7,5\%$) estabelecidos pela farmacopeia e foi observado que as amostras de cloridrato de propranolol do tipo genéricos apresentaram valores de peso médio menores que os valores dos comprimidos de referência.

Tabela 1 – Determinação de peso médio (g) de comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg

Amostra	R1	R2	R3	G1	G2	G3
1	0,206	0,198	0,200	0,177	0,183	0,185
2	0,204	0,195	0,197	0,179	0,184	0,186
3	0,211	0,196	0,202	0,185	0,182	0,180
4	0,201	0,201	0,198	0,173	0,174	0,184
5	0,198	0,198	0,198	0,181	0,182	0,182
6	0,199	0,197	0,199	0,180	0,183	0,181
7	0,202	0,198	0,200	0,183	0,188	0,189
8	0,191	0,199	0,199	0,174	0,186	0,183
9	0,185	0,198	0,203	0,188	0,183	0,187
10	0,193	0,190	0,199	0,178	0,179	0,185
11	0,194	0,201	0,201	0,170	0,187	0,184
12	0,192	0,205	0,201	0,169	0,182	0,180
13	0,199	0,203	0,202	0,178	0,187	0,185
14	0,196	0,191	0,199	0,172	0,178	0,188
15	0,191	0,198	0,202	0,179	0,176	0,186
16	0,197	0,201	0,201	0,186	0,190	0,183
17	0,194	0,202	0,197	0,189	0,177	0,187
18	0,198	0,199	0,201	0,175	0,188	0,181
19	0,194	0,203	0,197	0,186	0,179	0,188
20	0,203	0,204	0,200	0,184	0,188	0,184
Peso Médio (g)	0,1974	0,1988	0,1998	0,1793	0,1828	0,1844
Desvio Padrão ($\pm$)	0,006	0,004	0,002	0,006	0,005	0,003
Variação Aceitável ($\pm 7,5\%$)	Máx.: 0,212 Mín.: 0,182	Máx.: 0,213 Mín.: 0,183	Máx.: 0,214 Mín.: 0,184	Máx.: 0,192 Mín.: 0,165	Máx.: 0,196 Mín.: 0,169	Máx.: 0,198 Mín.: 0,170

DPR: Desvio Padrão Relativo

Fonte: Autores (2020).

No ensaio de dureza, os comprimidos foram avaliados quanto à resistência ao esmagamento ou à ruptura e os resultados demonstraram que todas as amostras estavam em conformidade com o preconizado pela literatura científica, pois foram utilizadas forças de compressão superiores a 30 N para que fosse observado o rompimento das amostras. Ainda nesse ensaio físico de qualidade, observou-se que os medicamentos genéricos analisados foram mais resistentes ao esmagamento, uma vez que foi necessária a aplicação de uma força de compressão maior para ocasionar o rompimento, quando comparados aos comprimidos de referência utilizados no estudo (Tabela 2).

Associado ao ensaio de dureza, o teste de friabilidade fornece informações sobre a resistência dos comprimidos à ruptura quando submetidos a quedas ou fricção. Ao final do teste, nenhum comprimido dos dois grupos se apresentou quebrado, lascado, rachado ou partido e todos demonstraram perda de massa inferior a 1,5% (Tabela 3).

Tabela 2 – Resultados da avaliação da dureza em comprimidos de cloridrato de propranolol 40 mg

Amostra	R1	R2	R3	G1	G2	G3
1	60,5 N	67,5 N	64,5 N	80,5 N	81,0 N	74,5 N
2	51,5 N	56,5 N	52,5 N	92,0 N	80,5 N	77,5 N
3	43,0 N	59,0 N	46,5 N	53,5 N	73,0 N	65,5 N
4	51,0 N	50,0 N	55,0 N	79,5 N	84,5 N	78,0 N
5	54,0 N	45,0 N	39,5 N	87,5 N	78,0 N	63,5 N
6	57,5 N	66,5 N	59,5 N	84,5 N	74,0 N	80,5 N
7	55,0 N	54,0 N	61,0 N	86,0 N	78,5 N	86,5 N
8	58,0 N	40,0 N	46,5 N	74,0 N	72,0 N	80,5 N
9	58,0 N	53,0 N	39,0 N	82,5 N	85,5 N	60,5 N
10	54,5 N	56,0 N	38,5 N	87,5 N	87,0 N	70,5 N
DM	54,30 N	54,75 N	50,25 N	80,75 N	79,4 N	73,75 N
Desvio Padrão (±)	4,9	8,5	9,7	10,8	5,2	8,4
DPR (%)	9,16	15,66	19,22	13,38	6,6	11,48

DPR: Desvio Padrão Relativo / DM: Dureza Média

Fonte: Autor 2020

Tabela 3 – Resultados do ensaio da friabilidade dos comprimidos de cloridrato de propranolol 40mg

	R1	R2	R3	G1	G2	G3
Peso anterior (g)	3,948	3,977	3,996	3,633	3,675	3,702
Peso posterior (g)	3,945	3,976	3,996	3,631	3,674	3,702
Perda (%)	0,08	0,03	0,00	0,06	0,03	0,00

Fonte: Autor (2020).

O tempo de desintegração se apresentou de acordo com o preconizado pela farmacopeia, já que as amostras desintegraram em tempo inferior a 30 minutos. O tempo médio de desintegração para os comprimidos de referência foi de 07 minutos e 32 segundos, enquanto para os comprimidos genéricos, o maior tempo de desintegração observado foi de 05 minutos e 49 segundos (dados não mostrados).

Os comprimidos genéricos e de referência utilizados neste estudo atenderam às especificações de controle físico de qualidade exigidas pela Farmacopeia Brasileira, como esperado para produtos equivalentes farmacêuticos.

4 DISCUSSÃO

A legislação brasileira estabelece que, para um medicamento ser registrado como genérico, é necessário a comprovação da sua equivalência farmacêutica e bioequivalência em relação ao medicamento de referência correspondente (BRASIL, 2003). A formulação do medicamento genérico, bem como as técnicas de produção utilizadas na sua fabricação não são necessariamente idênticas às do medicamento de referência, no entanto, essas diferenças não podem comprometer a bioequivalência do produto (BRASIL, 2003). Sendo assim, o desenvolvimento farmacotécnico de um medicamento que pretende ser intercambiável deve cumprir as mesmas especificações farmacopeicas do produto de referência (STORPIRTIS, 1999).

Os ensaios físicos descritos no presente estudo constituem parte dos testes necessários para garantir a equivalência farmacêutica entre o produto de referência e genérico (BRASIL, 2010).

Os comprimidos de cloridrato de propranolol analisados no estudo se apresentaram em conformidade com as especificações exigidas para peso médio, embora diferenças tenham sido observadas entre as médias dos dois grupos (R e G). Os resultados podem indicar diferenças na composição quantitativa dos excipientes usados nas duas formulações, o que é aceito do ponto de vista da legislação, cabendo ao fabricante garantir o desenvolvimento do produto genérico de forma a atender a especificação (DIGHE, 1999).

Os baixos valores de desvio padrão encontrados para os dois grupos (R e G) sugerem haver uniformidade de massa nas amostras analisadas, provável consequência do adequado desenvolvimento farmacotécnico necessário à produção de formas farmacêuticas sólidas, incluindo operações unitárias de pesagem, mistura e compressão de pós (ALDERBORN, 2005).

Não só aspectos relacionados à formulação e aos processos de produção interferem na qualidade física de formas farmacêuticas sólidas. A qualidade, principalmente pós comercialização, é afetada também pelas condições de transporte e armazenamento que os produtos são submetidos no ciclo logístico de distribuição do medicamento, bem como no manuseio pelo paciente (PEIXOTO *et al.*, 2005; HESS, 2011).

Sendo assim, os ensaios físicos de dureza e friabilidade conduzidos no presente estudo com medicamentos de referência e genéricos são essenciais para fornecer informações sobre a capacidade do comprimido em manter a integridade da sua forma farmacêutica quando submetido a impactos mecânicos (GIL, 2010). Os grupos (R e G) foram bem-sucedidos em demonstrar a sua conformidade com as especificações, apesar da perceptível diferença entre a dureza do medicamento genérico com relação ao de referência. Os comprimidos do medicamento de referência apresentaram maior sensibilidade ao esmagamento quando comparado ao medicamento genérico, no entanto essa diferença pareceu não afetar a friabilidade dos comprimidos, que se mostrou também de acordo com o que exige a legislação.

Considerando que medicamentos sólidos podem apresentar maiores problemas com relação a biodisponibilidade, a avaliação da dureza torna-se de suma importância já que o perfil de dissolução do fármaco pode vir a ser afetado por fatores ligados à formulação e técnicas de fabricação que deixem o produto com maior ou menor porosidade, resultando em facilidade ou dificuldade de dissolução da substância ativa (STORPIRTS *et al.*, 2004).

Valores de dureza inferior ao mínimo exigido, podem facilitar a quebra, liberação de lascas, influenciar a friabilidade, a uniformidade de doses e consequentemente a desintegração e dissolução, comprometendo a eficácia (GIL, 2010). Comprimidos mais friáveis, tem maior perda de ingredientes, incluindo substâncias ativas, podendo assim afetar a eficácia do tratamento farmacológico proposto. Além disso, a friabilidade elevada pode levar a não adesão ao tratamento (PEIXOTO *et al.*, 2005, BRASIL, 2019).

Assim como nos ensaios mencionados anteriormente, medicamentos de referência e genéricos analisados apresentaram diferenças no tempo de desintegração, no entanto, a conformidade às especificações foram atestadas através do tempo inferior ao preconizado na literatura científica. A desintegração da forma está diretamente ligada a biodisponibilidade do fármaco e por consequência a sua ação terapêutica, sendo assim, é ideal que a desintegração das formas farmacêuticas ocorra em tempo hábil, fazendo com o que fármaco fique disponível para absorção (PEIXOTO *et al.*, 2005, BRASIL, 2019).

A evolução dos aspectos técnicos da regulamentação brasileira na área de medicamentos, é inquestionável. A implantação dos medicamentos genéricos colaborou para o aprimoramento da fabricação e garantia de qualidade dos medicamentos no país (STORPIRTIS, 2004). O mercado nacional vem apresentando uma enorme diversidade de medicamentos e a qualidade desses produtos vem sendo discutida e alvo de estudos. Rocha *et al.* (2015), por exemplo, avaliaram a qualidade de comprimidos de cloridrato de propranolol (40 mg) fornecidos pelo programa Farmácia Popular do Brasil e os resultados obtidos nos testes permitiram concluir que as amostras se encontraram de acordo com as especificações indicadas na monografia de comprimidos de Cloridrato de Propranolol da Farmacopéia Brasileira. Já Bianchin *et al.* (2012) avaliaram a qualidade dos comprimidos de Enalapril 10 mg e Propranolol 40 mg adquiridos através de processo licitatório e distribuídos na rede pública de saúde de um município catarinense e encontraram desvio de qualidade em cinco dos sete lotes analisados. As irregularidades encontradas eram referentes ao aspecto visual, peso médio, friabilidade e teor de princípio ativo. No entanto, nos estudos não foi informado se os comprimidos analisados eram de referência, genéricos ou similares.

Santos *et al.* (2020) realizaram uma revisão da literatura acerca dos ensaios de qualidade para medicamentos similares, genéricos e de referência vendidos no Brasil. De maneira geral, foi constatado que medicamentos de referência comercializados e analisados

demonstraram a mesma qualidade e eficácia terapêutica que os medicamentos de referência correspondentes. Isso não foi observado para os medicamentos similares.

O Ministério da Saúde, através da ANVISA, determinou as medidas a serem adotadas pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com os respectivos medicamentos de referência e informou que a relação dos medicamentos similares indicando os medicamentos de referência com os quais são intercambiáveis serão publicadas em seu sítio eletrônico (BRASIL, 2014). Dessa forma, com critérios mais rígidos de controle, espera-se que a qualidade dos produtos medicamentosos comercializados no país seja garantida.

Vale ressaltar que a qualidade dos medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, que extrapola a condição subjetiva das expectativas dos consumidores e deve cumprir aspectos legais para garantir a segurança no uso (GIL, 2010). Dessa forma, os dados resultantes do controle de qualidade desses produtos fornecem informações capazes de anteceder o risco na utilização e possíveis danos aos pacientes (BIANCHIN *et al.*, 2012).

5 CONCLUSÕES

Os medicamentos genéricos e de referência analisados estavam de acordo com as especificações da farmacopeia, com relação ao peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. Os resultados obtidos estão em consonância, pelo menos em parte, com o esperado para medicamentos que são intercambiáveis.

REFERÊNCIAS

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. *In*: AULTON, M. M. E. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 403-443.

ALLEN JUNIOR, L. V. *et al.* Comprimidos. *In*: **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p. 188-261.

BIANCHIN, M. D. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 17, n. 2, p. 491-498, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. 1 v.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019. 2 v.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20realiza%C3%A7%C3%A3o%20dos,de%20Perfil%20de%20Dissolu%C3%A7%C3%A3o%20Comparativo. Acesso em: 20 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 22 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 12 ago. 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. **Diário Oficial da União**: Seção 1, Brasília, DF, 13 out. 2014.

CERVO, A. L. *et al.* **Metodologia Científica**. 6. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2007.

COSTA, V. A. M.; GOMES, W. P. Determinação do peso médio e doseamento de medicamentos de referência, genéricos e similares contendo ácido acetilsalicílico (AAS). **Rev. Conexão Eletrônica**, Três Lagoas, v. 14, n. 1, p. 102-111, 2017.

DAGA, D. R. *et al.* Concentrações inibitórias mínimas de amoxicilina em medicamento referência, genérico e similar. **Odonto Ciência**, v. 21, n. 54, p. 308-311, 2006.

DIGHE, S. V. A review of the safety of generic drugs. **Transplant. Proc.**, New York, v. 31, suppl. 3A, p. 235-245, 1999.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GIROLINETO, B. M. P. **Intercambialidade entre equivalentes terapêuticos da lamotrigina**: avaliação clínica e laboratorial dos pacientes portadores de epilepsia refratária. 2009. 71 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

GOMES, N. D. T. *et al.* Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos de hidroclorotiazida: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 172-182, 2020.

HESS, B. S. **Desenvolvimento e Validação de Método por CLAE-DAD para Determinação Simultânea de Captopril, Hidroclorotiazida e seus Compostos Relacionados a Avaliação da Equivalência Farmacêutica de Medicamentos Anti Hipertensivos**. 2011. 178 p. Mestrado (Dissertação de Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

KATZUNG, B. G. *et al.* **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

LOURENÇO, V. L. *et al.* Avaliação de friabilidade, peso médio, dureza e desintegração de medicamento referência, genérico e similar. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 118-129, 2019.

MEDEIROS, E. F. C. *et al.* Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. **Rev. Cient. Sena Aires**, v. 8, n. 1, p. 49-61, 2019.

MELLA, E. A. C. *et al.* Avaliação sobre o conhecimento e utilização dos medicamentos genéricos por acadêmicos de uma instituição de ensino superior. **Infarma**, v. 14, n. 11/12, p. 49-52, 2002.

PEIXOTO, M. M. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

RIBEIRO, P. R. S. **Práticas de Controle de Qualidade de Medicamentos**. Imperatriz: FACIMP, 2007.

RIGOBELLO, C. *et al.* Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 35, n. 1, p. 85-90, 2013.

ROCHA, A. C. C. *et al.* Controle de qualidade físico-químicos de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa de farmácia popular do Brasil. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, v. 7, n. 1, p. 46-54, 2015.

STORPIRTIS, S. *et al.* A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, p. 59-56, 2004.

STORPIRTIS, S. *et al.* Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v. 35, n. 1, p.1-16, 1999.