



Equivalência farmacêutica e bioequivalência de medicamentos: revisando conceitos e qualidade

Pharmaceutical equivalence and bioequivalence of drugs: reviewing concepts and quality

Lara L. M. Ismael[#], Larissa C. Migue[#], Fernanda P. Gullo-Luzente^{*}, Alessandra Q. G. Pinheiro

Instituto de Ciência da Saúde, Faculdade de Farmácia, São José do Rio Pardo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: Segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos são importantes para a obtenção do efeito terapêutico desejado, principalmente após 1999 quando entrou em vigor a Lei do Genérico. Os testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência são primordiais para a produção de medicamentos genéricos e similares, uma vez que asseguraram a eficácia desses medicamentos comparados aos medicamentos de referência. **Métodos:** A revisão de literatura foi realizada a partir da busca de trabalhos científicos nas bases de dados PubMed, Scielo, Google Scholar, utilizando as palavras-chave: equivalência farmacêutica e bioequivalência. **Desenvolvimento:** A importância dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência foi relatada pelos autores, principalmente quando se trata de análises de medicamentos genéricos e/ou similares. Equivalência farmacêutica entre dois medicamentos é realizada por meio de análises físicas e físico-químicas, indicando a presença do mesmo princípio ativo, dose, forma farmacêutica, bem como, via de administração. No entanto, tal teste nem sempre implica em equivalência terapêutica, uma vez que, divergências quanto aos excipientes utilizados e os processos de produção pode acarretar alteração na ação do fármaco no organismo. Para isso, o teste de bioequivalência avalia a biodisponibilidade dos fármacos em medicamentos diferentes, classificando-os como bioequivalentes quando apresentarem efeitos equivalentes após a administração da mesma dose. **Conclusão:** A aceitação dos medicamentos genéricos e similares pela população ainda é questionada, o que pode ser reflexo dos desvios de qualidade encontrados em testes de bioequivalência.

Palavras-chave: Equivalência farmacêutica, medicamentos, bioequivalência.

ABSTRACT

Introduction: Safety, efficacy and quality of medicines are important for achieving the desired therapeutic effect, especially after 1999 when the Generic Act comes into force. Pharmaceutical equivalence and bioequivalence tests are essential for the production of generic medicines and since they have ensured the efficacy of the medicines compared to the reference medicines. **Methods:** A review of the literature was carried out from researches of scientific works in PubMed, Scielo and Google Scholar databases, using as keywords: pharmaceutical equivalence and bioequivalence. **Development:** The importance of pharmaceutical equivalence tests and bioequivalence was reported by the authors, especially when it comes to generic and / or similar drug analyzes. Pharmaceutical equivalence between two drugs is carried out by physical and physical-chemical analysis, indicating the presence of the same active principle, dose, pharmaceutical form, as well as route of administration. However, such testing does not always imply therapeutic equivalence, since differences in the excipients used and the production processes may lead to a change in the action of the drug in the body. For this, the bioequivalence test evaluates the bioavailability of drugs in different drugs, classifying them as bioequivalents when they present equivalent effects after administration of the same dose. **Conclusion:** The acceptance of generic and similar drugs by the population is still questioned, which may be a reflection of the quality deviations found in bioequivalence tests.

Keywords: Pharmaceutical equivalence, drugs, bioequivalence.

*Autor correspondente (corresponding author): Fernanda P. Gullo-Luzente
Instituto de Ciência da Saúde, Faculdade de Farmácia, São José do Rio Pardo, São Paulo, Brasil.
Rua Santa Terezinha, 160, Centro, São José do Rio Pardo, São Paulo, Brasil.
CEP 13720-000

E-mail: fernanda.luzente@docente.unip.br

Recebido (received): 03/03/2018 / Aceito (accepted): 05/04/2018

[#] Os autores apresentam a mesma contribuição

1. INTRODUÇÃO

O medicamento não é um produto qualquer, pois ele pode aliviar a dor e até mesmo salvar vidas; é, portanto um produto singular, visto que envolve diferentes fases no processo de produção e comercialização. Para que o

medicamento chegue ao consumidor, faz-se necessária a realização de pesquisas de moléculas biologicamente ativas, desenvolvimento do processo de formulação visando a produção em escala industrial e alcançar dessa forma o processamento final (OLIVEIRA et al., 2006).

Além disso, para a produção e comercialização de um novo medicamento, faz-se necessário o registro deste medicamento, que tem por finalidade garantir a segurança, eficácia e qualidade dos mesmos, autorizando assim, sua comercialização. Neste âmbito, os medicamentos disponíveis no mercado brasileiro podem ser classificados como referência, similar e genérico (PERES, 2013).

Medicamento de referência é o produto inovador, o qual foi registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, com eficácia, segurança e qualidade comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (QUENTAL et al., 2008). Medicamento Similar pode ser definido como o que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), que apresenta a mesma concentração, mesma forma farmacêutica, via de administração, posologia e também a mesma indicação terapêutica, e deve ser equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, ou seja, o de referência. Assim, o medicamento similar poderá diferir em relação às características relativas ao tamanho e forma, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, e deve ser identificado por meio de nome comercial (MASTROIANNI e LUCCHETTA, 2010).

O medicamento genérico é aquele similar a um produto de referência, que pretende ser intercambiável com o mesmo, para tanto, deve ter sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas, e ser designado de acordo com a Denominação Comum Brasileira ou Denominação Comum Internacional, na ausência da anterior. Sendo assim, o produto farmacêutico intercambiável deve obrigatoriamente ser equivalente terapêutico de um medicamento de referência, apresentando, portanto, a mesma eficácia e segurança comprovados (MASTROIANNI e LUCCHETTA, 2010). Já que a aprovação de um registro de medicamento deve ser baseada na tríade: segurança, eficácia e qualidade (RUMEL et al., 2006).

Como mencionado, os medicamentos genéricos devem apresentar o mesmo fármaco ou princípio ativo, presente na mesma quantidade e forma farmacêutica do medicamento de referência, sendo caracterizado como um equivalente farmacêutico, devendo também cumprir os requisitos dos estudos de bioequivalência para ser considerado intercambiável, o que só pode ser constatado mediante a realização destes dois testes, equivalência farmacêutica e biodisponibilidade, destacando assim, sua relevância e obrigatoriedade para aprovação e registro de medicamentos genéricos e similares, por exemplo (ARAÚJO et al., 2010).

Com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade e baixo custo presentes no mercado e desta forma proporcionar o acesso da população a tais medicamentos, estabeleceu-se por lei os medicamentos genéricos e para que sua intercambialidade com o medicamento de referência seja provada e assegurada é obrigatória a realização dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, com exceção no caso deste último, para medicamentos que são isentos devido ao fato de o teste de equivalência ser suficiente para garantir a intercambialidade (STORPIRTIS et al., 2004).

De acordo com o exposto, o objetivo deste trabalho é destacar a importância da realização dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência para medicamentos visando sempre sua segurança, eficácia e qualidade.

2. MÉTODOS

Este estudo é uma revisão de bibliografia especializada, no qual foram realizadas consultas a artigos científicos selecionados por meio de busca no banco de dados da Science Direct, Scopus, EBSCO Discovery Service, Google Acadêmico, SciELO, LILACS. Realizou-se a pesquisa dos artigos entre outubro e novembro de 2017. Tendo como base o levantamento inicial, selecionou-se as referências a serem utilizadas em função de sua pertinência e atualidade.

3. DESENVOLVIMENTO

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos depende da comprovação de que ambos apresentam o mesmo fármaco na mesma dosagem e forma farmacêutica, e isso pode ser avaliado por meio de testes *in vitro* (STORPIRTIS et al., 2004). Assim sendo, dois produtos são farmacêuticamente equivalentes se contêm quantidades iguais do mesmo princípio ativo, na mesma forma farmacêutica e desde que sejam administrados pela mesma via (CANONGIA et al., 2002).

A equivalência terapêutica entre o genérico e o medicamento de referência possibilita que estes sejam intercambiáveis. Os estudos de equivalência farmacêutica destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análises *in vitro* comparativas entre o medicamento teste e o de referência e estas devem ser realizadas por laboratórios autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (SIMCH, 2013).

A equivalência farmacêutica não implica, necessariamente, em equivalência terapêutica, pois existem diferenças em relação aos excipientes e/ou processos de produção, o que pode causar diferenças na ação do medicamento. Por este fato, é necessária a realização do teste de bioequivalência mediante testes *in vivo*, onde é possível constatar que dois produtos são bioequivalentes se, além de serem equivalentes farmacêuticos, apresentarem biodisponibilidade similar após administração da mesma dose, de forma que seus efeitos sejam essencialmente os mesmos. Sendo assim, este teste relaciona-se com a biodisponibilidade dos produtos em questão, pois refere-se à velocidade e extensão de absorção, também ao tempo decorrido para atingir o pico de concentração na circulação sistêmica e a excreção (CANONGIA et al., 2002).

No caso de medicamentos que são isentos da realização do teste de bioequivalência, a equivalência farmacêutica passa a ser o principal requisito que sustenta a intercambialidade entre dois fármacos (PUGENS et al., 2008). Como é o caso de soluções aquosas intravenosas, onde o fármaco já está completamente dissolvido e será administrado diretamente na corrente sanguínea, o que resulta em 100% de biodisponibilidade. Também são exemplos de isenção determinadas soluções aquosas orais, que assim como as intravenosas apresentam o fármaco dissolvido, e já em condições de absorção pelo organismo. Para tais medicamentos, não é necessário o requerimento da bioequivalência do genérico em relação ao de referência para fins de registro, pois a bioinequivalência é demasiadamente improvável nestes casos; isto desde que a formulação do genérico não apresente qualquer substância que seja capaz de alterar a absorção do fármaco, em relação à formulação do medicamento de referência (BRASIL, 2011).

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos

entre o provável genérico e seu respectivo medicamento de referência. Quando ocorrem diferenças nos resultados, estas podem significar diferenças na biodisponibilidade do medicamento em questão, comprometendo assim, a bioequivalência entre os dois produtos. Dessa forma, para que o medicamento seja submetido ao estudo de biodisponibilidade relativa, que irá confirmar sua bioequivalência, ele deve, primeiramente, ser aprovado nos testes farmacopéicos utilizados na equivalência farmacêutica, deve ter sua qualidade assegurada, pois desvios nas características recomendadas pela determinação prévia da qualidade dos medicamentos podem significar riscos graves para a saúde pública (PUGENS et al., 2008). Os testes para comprovação de equivalência farmacêutica descritos pela Farmacopéia Brasileira são: determinação de peso, determinação de volume, dureza, friabilidade, testes de desintegração, testes de dissolução, uniformidade de doses unitárias, contaminação por partículas, teste de gotejamento, ponto ou intervalo de fusão, viscosidade, teor de princípio ativo, entre outros LINSBINSKI et al., 2008; BRASIL, 2010). Abaixo encontram-se relatados os principais testes aplicados à equivalência farmacêutica.

3.1. Determinação do peso

O teste de determinação do peso é aplicado em medicamentos produzidos em formas farmacêuticas sólidas e semi-sólidas, podendo apresentar-se em dose unitária ou em doses múltiplas. O teste é realizado por meio da pesagem dos medicamentos em balanças de sensibilidade adequada, sendo pesado individualmente 20 unidades. A partir do peso individual é determinado o peso médio. Para a aprovação do lote testado, não deve haver mais do que duas unidades de peso fora dos limites especificados a partir do peso médio, e ainda, não deve apresentar nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro das porcentagens apontadas. Os limites de variação dos pesos são estipulados de acordo com o peso médio, uma vez que, para formas farmacêuticas que apresentem peso médio, por exemplo, para medicamentos com peso médio até 80 mg é aceitável $\pm 10\%$ de variação nos pesos das unidades, quando se tem peso médio entre 80 e 250 mg é aceitável a variação de $\pm 7,5\%$ nos pesos das unidades e por fim, formas farmacêuticas com peso médio acima de 250 mg é aceitável a variação do peso das unidades em $\pm 5\%$ do peso médio (BRASIL, 2010).

Determinação do volume

O teste de determinação do volume é requerido para medicamentos na forma farmacêutica líquida em doses únicas ou múltiplas, seja na forma de soluções ou suspensões. No geral, a realização dos testes de volume ocorre por meio do uso de provetas. Para a realizar o teste em produtos preparados em dose única (exceto injetáveis), é necessário separar 10 unidades, transportar o conteúdo de cada unidade em provetas secas e calibradas com capacidade que não exceda 2,5 vezes o volume a ser medido e deixar que o líquido escoe por 5 segundos. Com base nos valores obtidos deve-se calcular o volume médio das unidades, este não é inferior ao volume declarado, e o volume individual de nenhuma das unidades em teste é inferior a 95% ou superior a 110% do volume declarado (BRASIL, 2010).

3.2. Teste de dureza

Para garantir a resistência de medicamentos produzidos em formas farmacêuticas sólidas, é realizado o teste de

dureza, através da avaliação individual de 10 unidades de medicamentos. Tais medicamentos, que não contenham revestimento, são submetidos à força de compressão e pressão radial que promovem esmagamento e ruptura, respectivamente. Tal força é produzida por um aparelho onde é possível medir, em newtons, a força aplicada diametralmente para que ocorra o esmagamento do medicamento. A dureza do medicamento é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à porosidade. Para a determinação da dureza, devem ser avaliados, individualmente, 10 unidades dos medicamentos (BRASIL, 2010).

3.3. Teste de friabilidade

A resistência conferida às formas farmacêuticas sólidas (sem revestimento) é analisada pelo teste de friabilidade através da análise da resistência à abrasão. Para isso, as unidades de medicamentos são submetidas à ação mecânica de aparelhagem específica. A friabilidade é expressa pela diferença entre o peso inicial e o peso final da unidade de medicamento, a qual é medida em função da porcentagem de pó perdido no processo. Para isso, deve-se pesar de maneira exata 20 unidades para os medicamentos que apresentarem peso médio igual ou inferior a 0,65 g e pesar 10 unidades em casos de peso médio superior a 0,65 g. Tais medicamentos são submetidos à ação do aparelho com velocidade para 25 rotações por minuto durante 4 minutos, totalizando 100 rotações. Em seguida, as unidades são removidas e os resíduos de pó das unidades são coletados e pesados. É importante ressaltar que nenhum comprimido pode apresentar-se quebrado, lascado, partido ou mesmo rachado ao final do teste e os comprimidos que são considerados aceitáveis são aqueles com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso inicial (BRASIL, 2010).

3.4. Teste de desintegração

O teste de desintegração permite verificar se as formas farmacêuticas sólidas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Alterações neste teste permite verificar alterações na biodisponibilidade dos medicamentos. Para a realização do teste deve-se submeter seis unidades de medicamento à ação da aparelhagem específica e nas condições experimentais adequadas para cada uma das formas farmacêuticas referidas. A desintegração é definida como estado em que nenhum resíduo permaneça na tela metálica do aparelho, exceto revestimentos de comprimidos ou invólucros de cápsulas, pois são insolúveis; as substâncias que se transformarem em massa pastosa sem núcleo palpável serão consideradas como desintegradas (BRASIL, 2010).

3.5. Teste de dissolução

Assim como o teste de desintegração, a dissolução influencia diretamente na biodisponibilidade dos medicamentos. Por meio deste teste, torna possível a determinação da quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, mediante condições adequadas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade presente no rótulo. O objetivo deste teste é demonstrar se o produto atende às exigências da monografia do medicamento em comprimidos, cápsulas e outras formas farmacêuticas onde o teste seja requerido (BRASIL, 2010).

3.6. Teste de intervalo de fusão

O ponto de fusão é a temperatura corrigida na qual a substância encontra-se completamente fundida. Já o intervalo de fusão compreende a temperatura corrigida onde a substância começa a fluidificar-se na parede do tubo capilar e a temperatura corrigida na qual a mesma está completamente fundida, o que se evidencia pelo desaparecimento da fase sólida. Existem quatro métodos para determinação deste teste, que estão descritos de forma detalhada na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010).

3.7. Teste de determinação de pH

O valor do pH é definido como a medida da atividade do íon hidrogênio presentes em uma solução. A determinação potenciométrica é realizada pela medida da diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na solução a ser examinada, um deles é sensível aos íons hidrogênio e o outro é o eletrodo de referência (BRASIL, 2010).

3.8. Uniformidade de doses unitárias

O teste permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto. A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: variação de peso e uniformidade de conteúdo. A aplicação de cada método encontra-se descrita na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010).

3.9. Teste de gotejamento

O teste de gotejamento destina-se a determinar a relação do número de gotas por mililitro e a quantidade de fármaco por gota em formas farmacêuticas líquidas acondicionadas em recipientes com dispositivo dosador integrado. Para realizar o teste é necessário ter conhecimento do número declarado de gotas por mililitro, ou a quantidade declarada de fármaco em massa por gota. O procedimento para realizar este teste está descrito detalhadamente na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010).

3.10. Teste de viscosidade

O método mais frequente baseia-se no tempo de escoamento de líquidos através de capilares. Deve-se transferir para o viscosímetro lavado e seco, quantidade suficiente de líquido para atingir 5 mm abaixo do traço de referência inferior. Fixar o aparelho em termostato (20°C), após aguardar que o líquido no interior do aparelho adquira a temperatura controlada, aspirar o líquido pelo tubo capilar/ampola até que o nível do líquido exceda ligeiramente o traço de referência superior. Soltar o tubo e, no instante em que o menisco atingir o traço de referência superior, acionar cronômetro de precisão, retravando-o quando o menisco passar pelo traço de referência inferior. Registrar o tempo decorrido e repetir o procedimento diversas vezes com intervalos de alguns minutos até que tempos sucessivos não difiram em mais de 0,5 segundos (BRASIL, 2010).

Existem diversos fatores que podem afetar a biodisponibilidade de um fármaco, dentre eles destacam-se o tipo de forma farmacêutica (sólida ou líquida),

o tamanho das partículas, forma geométrica, tipo e quantidade de excipientes, tempo de desintegração, velocidade de dissolução, e processo de fabricação (ARANCÍBIA, 1991). Para tanto, as etapas dos testes para comprovação da equivalência farmacêutica e equivalência na biodisponibilidade, encontram-se descrito no fluxograma da Figura 1.

Em um estudo realizado por Wong (2009), cujo objetivo foi avaliar a equivalência farmacêutica da Carbamazepina 200mg e Diazepam 10mg comercializados no Programa Farmácia Popular do Brasil, foi demonstrado que, entre os testes físico-químicos realizados, todos os comprimidos de Carbamazepina avaliados (genérico, referência e similar) apresentaram valores de dissolução acima do limite especificado e valores de dureza acima do mínimo aceitável. Quanto ao perfil de dissolução, os comprimidos da farmácia popular divergiram dos comprimidos genéricos e referência. Em relação ao Diazepam, os comprimidos da farmácia

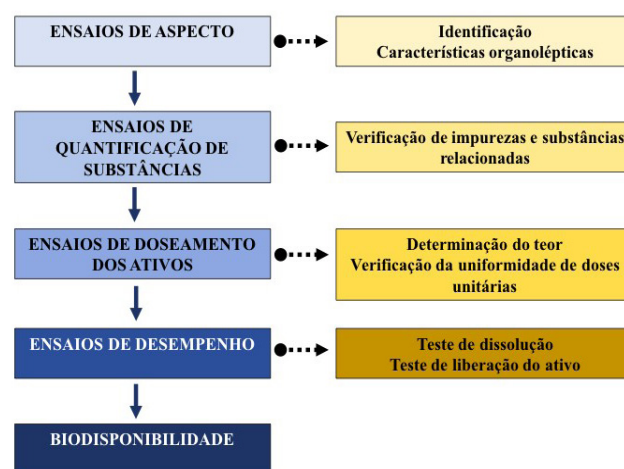


Figure 1. Fluxograma dos testes aplicados no estudo de equivalência farmacêutica entre medicamentos. Adaptado de RDC 31/2010 Anvisa, 2018.

popular apresentaram dureza abaixo do limite especificado pela Farmacopéia Brasileira IV, nos demais testes de determinação de peso médio, desintegração, friabilidade, teor, e uniformidade de conteúdo, ambos os princípios ativos cumpriram com as especificações da Farmacopéia Brasileira. Nesse estudo, as amostras de Carbamazepina da farmácia popular não foram equivalentes farmacêuticos quanto ao genérico e referência, diferentemente das amostras de Diazepam, as quais mostram-se equivalentes (WONG, 2009).

Estudos de equivalência farmacêutica de Hidroclorotiazida em 3 formulações industrializadas (genérico, referência e similar) e 6 formulações magistrais, foram realizados por Gotardelo (2006). Os medicamentos foram avaliados quanto aos testes de peso médio, desintegração, friabilidade e teste de identificação de todas as amostras tanto industrializadas quanto manipuladas. Os resultados mostraram-se satisfatórios, no entanto, o medicamento genérico apresentou uma dureza menor, e somente um medicamento manipulado apresentou teor maior que o estabelecido pela Farmacopéia Brasileira, embora dentro do limite preconizado pela Farmacopéia americana. No teste de dissolução em dois pontos os lotes manipulados de 2 a 6 apresentaram um aumento da variabilidade da cedência quando comparados aos industrializados. O medicamento similar e referência foram

vistos como de boa qualidade nos testes realizados neste estudo (GOTARDELO, 2006).

Segundo o estudo de Rodrigues e colaboradores (2006) que avaliou a equivalência farmacêutica entre comprimidos de Propranolol comercializados no mercado nacional, por meio de análise dos perfis de dissolução o medicamento similar demonstrou uma rápida dissolução quando comparado ao medicamento referência e genéricos utilizados, no entanto, todas as apresentações estão de acordo com o limite estabelecido pela Farmacopéia americana. Porém entre as amostras analisadas neste estudo apenas uma mostrou-se intercambiável, apresentando semelhança qualitativa e quantitativa no perfil de dissolução quando comparada com a apresentação referência. Dentre as amostras que não provaram ser intercambiáveis, constavam uma similar e outra genérica. A inequivalência do medicamento genérico expressa um problema de ordem legal, pois este tipo de fármaco é amparado pela Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, que garante a sua intercambialidade com a respectiva referência.

A opinião dos consumidores em relação ao uso de medicamentos de referência, genéricos e similares ainda é questionada. Em 2004, uma pesquisa revelou falta de conhecimento sobre a diferença entre os tipos de medicamentos disponíveis no mercado, sendo que, de 900 consumidores, 30% desconheciam sobre medicamentos similares e 78% sobre medicamentos de referência. Ainda mostrou que a população opta pela compra de genéricos devido ao preço reduzido (DAVID-NETO et al., 2004). Desta forma, trabalhos mostram que o valor do medicamento é a principal causa da intercambialidade entre os medicamentos (RUMEL et al., 2006).

4. CONCLUSÃO

O teste de equivalência farmacêutica deve ser realizado em medicamentos genéricos com o objetivo de garantir a segurança, eficácia e qualidade e ainda para comprovação da intercambialidade entre genéricos e medicamentos de referência. Dessa forma, o presente estudo evidencia a importância dos testes de equivalência farmacêutica e bioequivalência, assim como a necessidade constante de estudo e aperfeiçoamento para garantir a melhor terapêutica ao paciente, assegurando que a tríade segurança, eficácia e qualidade seja mantida.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade Paulista – UNIP, Câmpus São José do Rio Pardo, São Paulo.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

Arancibia, A., 1991. Calidad biofarmacéutica. Estudios in vitro y in vivo. *Acta Farm. Bonaerense*. 10, 123-133.

Araújo, L.U., Albuquerque, K.T., Kato, K.C., Silveira, G.S., Maciel, N.R., Spósito, P.A., Barcellos, N.M.S., Souza, J., Bueno, M., Storpirtis, S., 2010. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. *Rev. Panam. Salud Públ.* 28, 480-92.

BRASIL, Farmacopéia brasileira. 5ª ed. Brasília: ANVISA, 2010. 548 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n 37, de 3 de agosto de 2011.

Canongia, C., Pereira, M.N.F., Antunes, A., 2002. Gestão da informação e monitoramento tecnológico: o mercado dos futuros genéricos. *Perspect. Cienc. Inf.*, 7, 155-166.

David-Neto, E., Kakehashi, E., Alves, C.F., Pereira, L.M., Castro, M.C.R., Mattos, R.M., et al. 2004. Bioequivalence of a new cyclosporine A formulation to Neoral. *Ther Drug Monit.* 26, 53-57.

Gotardelo, D.R. Avaliação do custo e equivalência farmacêutica de hidroclorotiazida em formulações industrializadas e magistrais, 2006. Fortaleza. Dissertação (mestrado Profissional) Universidade Federal do Ceará. Fortaleza.

Linsbinski, L.M.; Musis, C.R.; Machado, S.R.P. 2008. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Rev. Bras. Farm.* 83, 214-219.

Mastroianni, P.C., Lucchetta, R.C., 2010. Regulamentação sanitária de medicamentos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 32, 127-132.

Oliveira, E.A., Labra, M.E., Bermudez, J. 2006. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cad. Saúde Públ.* 22, 368-378.

Peres, F.G., 2013. Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg referência, genérico e similar. Brasília. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde), Universidade de Brasília. Brasília.

Pugens, A.M., Donaduzzi, C.M., Melo, E.B., 2008. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Rev. Eletronica Farm.* 5, 32-45.

Quental, C., Abreu, J.C., Bomtempo, J.V., Gadelha, C.A.G., 2008. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. *Revista Ciência e Saúde Coletiva*. 13, 619-628.

Rodrigues, P.O., Stulzer, H.K., Cruz, A.P., Foppa, T., Cardoso, T.M., Silva, M.A.S., 2006. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. *Infarma*. 18, 3-7.

Rumel, D., Nishioka, S.A., Adélia Santos, A.A.M., 2006. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. *Revista de Saúde Pública*. 40, 921-927.

Simch FH., 2013. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. Palotina. Relatório (Graduação em tecnologia em Biotecnologia), Universidade Federal do Paraná. Palotina.

Storpirtis, S., Marcolongo, R., Gasparotto, F.S., Vilanova, C.M., 2004. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*. 16, 51-56.

Wong, D.V.T., 2009. Avaliação da equivalência farmacêutica da Carbamazepina e Diazepam comercializados no Programa de farmácia popular do Brasil. Fortaleza. Dissertação (Mestre em Farmacologia), Universidade Federal do Ceará. Fortaleza.