

Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida**Pharmaceutical equivalence analysis of generic and similar hydrochlorothiazide tablets**

DOI:10.34117/bjdv6n6-408

Recebimento dos originais: 23/05/2020

Aceitação para publicação: 23/06/2020

Francieli da Silva Pereira

Farmacêutica formada no Centro Universitário Ingá

Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá

Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil

E-mail: francieli09pereira@hotmail.com

Emilly Isabelli dos Santos TeodoroAluna de mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Estadual de Maringá

Instituição: Universidade Estadual de Maringá – UEM

Endereço: Av. Colombo, 5790 - Zona 7, Maringá - PR, Brasil

E-mail: milly-isa@hotmail.com

Thalita Prates da SilvaAluna de mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Estadual de Maringá

Instituição: Universidade Estadual de Maringá – UEM

Endereço: Av. Colombo, 5790 - Zona 7, Maringá - PR, Brasil

E-mail: t.prates_@hotmail.com

Danielly ChierritoAluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Estadual de Maringá

Instituição: Universidade Estadual de Maringá – UEM

Endereço: Av. Colombo, 5790 - Zona 7, Maringá - PR, Brasil

E-mail: danielly_chierrito@hotmail.com

Ana Paula Margioto Teston

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá

Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá

Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil

E-mail: farmacia@uninga.edu.br

João Carlos Palazzo de Mello

Doutor em Ciências Naturais pela University of Münster, Alemanha.

Instituição: Universidade Estadual de Maringá – UEM

Endereço: Av. Colombo, 5790 - Zona 7, Maringá - PR, Brasil

E-mail: mello@uem.br

Daniela Cristina de Medeiros Araújo

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Londrina

Instituição: Centro Universitário Ingá – Uningá

Endereço: Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200, Maringá - PR, Brasil

E-mail: danielamedeiros@hotmail.com

RESUMO

Os diuréticos são a classe de fármacos mais utilizada no tratamento da hipertensão arterial, por apresentar boa eficácia terapêutica e baixo custo. Neste trabalho foi analisado a equivalência farmacêutica de dois medicamentos genéricos e dois medicamentos similares frente ao medicamento de referência de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg. Os testes realizados foram determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, doseamento, dissolução, e contagem do número total de microrganismos mesofílicos. As amostras foram consideradas aprovadas através dos métodos realizados, exceto uma de um dos medicamentos similares, a qual apresentou valores acima do estabelecido (108,74%) no teste de doseamento. Portanto, a maioria das amostras atenderam aos parâmetros de controle de qualidade recomendados pela Farmacopeia Brasileira (2010).

Palavra-chave: anti-hipertensivo, tiazídicos, diuréticos, controle de qualidade.

ABSTRACT

Diuretics are the class of drugs most used in the treatment of arterial hypertension, because they have good therapeutic efficacy and low cost. In this work, the pharmaceutical equivalence of two generic drugs and two similar drugs was compared to the reference drug of 25 mg hydrochlorothiazide tablets. The tests performed were determination of weight, hardness, friability, disintegration, dosing, dissolution, and counting the total number of mesophyll microorganisms. The samples were considered approved by the methods performed, except one of the similar drugs, which showed values above the established value (108.74%) in the dosing test. Therefore, most samples met the quality control parameters recommended by the Brazilian Pharmacopeia (2010).

Keyword: antihypertensive, thiazides, diuretics, quality control.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença crônica classificada como um dos grandes problemas de saúde pública mundial, considerada um fator de risco para doenças cardiovasculares, além de graves problemas a outros órgãos. Desta forma, seu controle é fundamental para evitar complicações e proporcionar qualidade de vida ao paciente (CORRÊA et al., 2005; QUEIROZ et al., 2020).

A hidroclorotiazida é um anti-hipertensivo que pertence à classe dos diuréticos tiazídicos, o qual pode ser utilizado sozinho ou associado com fármacos como losartana, valsartana, ramipril, captopril, entre outros. Além da ação anti-hipertensiva a hidroclorotiazida pode ser utilizada para doenças renais crônicas, edema relacionado a insuficiência cardíaca e cirrose hepática (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

De acordo com a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 17 de abril de 2010, que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, “o controle de qualidade é o conjunto de técnicas e atividades operacionais utilizadas para monitorar o cumprimento dos requisitos da qualidade especificados” (BRASIL, 2010). Estes testes são empregados para análise dos parâmetros de doseamento, uniformidade de dose e liberação do fármaco, estabelecendo medidas comparativas para garantir a intercambiabilidade de medicamentos. Além disso, são necessários para garantir a exatidão, precisão, reprodutibilidade e qualidade do produto (OPERTO; CASTELLANO; KAUFMAN, 2008; DIAS, 2011).

A Equivalência farmacêutica entre um medicamento teste e o medicamento referência relaciona-se à confirmação de que os dois contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), na mesma forma farmacêutica e mesma dosagem (SHARGEL; YU, 1999; STORPIRTIS et al., 2004).

A resolução RDC nº 31, de agosto de 2010 dispõe sobre os requisitos para a realização dos estudos de Equivalência Farmacêutica e de perfil de Dissolução comparativo. Segundo esta resolução (BRASIL, 2010):

“Os Medicamentos Teste e de Referência devem cumprir, em sua totalidade, com os requisitos da monografia individual da Farmacopéia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa, quando aplicáveis, complementados com os ensaios descritos em métodos gerais da Farmacopéia Brasileira e de outros compêndios oficiais para a forma farmacêutica em estudo”.

Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar por meio de testes físico-químicos e microbiológicos a equivalência farmacêutica entre comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, sendo dois genéricos e dois similares.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os medicamentos avaliados (referência, genéricos e similares) foram adquiridos em uma farmácia comercial na cidade de Maringá-PR, em de outubro de 2018.

Os comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg foram identificados como R (referência). Da mesma forma, os comprimidos genéricos e similares foram identificados, respectivamente, como G1 e G2, e S1 e S2. Os testes realizados foram: determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, doseamento e contagem do número total de microrganismos mesófilos, conforme especificado na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010).

2.1 TESTE DE DETERMINAÇÃO DE PESO

A determinação da variação de peso foi realizada com 20 comprimidos em balança semi-analítica (Celtac modelo FA2104N), seguida da determinação da variação percentual do peso dos comprimidos em relação à média (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.2 TESTE DE DUREZA

O teste de dureza permite verificar a resistência do comprimido a ruptura ou esmagamento sob pressão radial. Neste teste, 10 comprimidos de cada amostra foram submetidos a força necessária para ruptura em um durômetro (Nova Ética Modelo 298). A força foi medida em Newton (N) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.3 TESTE DE FRIABILIDADE

Para realização deste teste foram pesados um total de 20 comprimidos de cada amostra, por possuir peso médio inferior a 0,65g. Em seguida, os comprimidos foram colocados no friabilômetro (Nova Ética modelo 300), e submetidos a ação do aparelho por 4 minutos a 25 rotações/minuto. Após o teste, os comprimidos íntegros e livres de pó foram novamente pesados e a porcentagem de friabilidade foi calculada (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração foi realizado com 6 comprimidos de cada amostra, utilizando água destilada em temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Os comprimidos foram submetidos à ação do desintegrador (Nova Ética modelo 301-AC) por 30 minutos. Decorrido este tempo foi analisado se havia a presença de comprimidos ou núcleos duros não desintegrados nos tubos do equipamento (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.5 TESTE DE DISSOLUÇÃO

O teste de dissolução foi realizado em dissolutor Nova Ética (Modelo 299) utilizando 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M como meio de dissolução. Foi realizada a dissolução de 6 comprimidos de cada amostra. Ao final de cada dissolução foi coletada alíquota de 5 mL do meio, para a realização das leituras em espectrofotômetro de absorção no ultravioleta (Ocean Optics modelo UBS 2000+) em comprimento de onda de 272 nm, comparando com o padrão secundário de hidroclorotiazida. Foi utilizado ácido clorídrico 0,1 M para ajuste do zero e a quantidade de hidroclorotiazida nos comprimidos foi calculada a partir das leituras obtidas. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

2.6 TESTE DE DOSEAMENTO

Para determinar a quantidade de substância ativa, foram utilizados 10 comprimidos que foram pulverizados com auxílio de gral e pistilo.

Preparo do padrão: 30 mg de hidroclorotiazida em balão volumétrico de 100 mL, completado o volume com hidróxido de sódio 0,1 M, com posterior homogeneização em agitador magnético (Fisatom modelo 752A) por 20 minutos. A filtragem foi realizada e em seguida as diluições seriadas até a concentração de 0,015% (p/v) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Preparo das amostras: a quantidade de pó equivalente a 30 mg de hidroclorotiazida foi pesada e transferida para balão volumétrico de 100 mL. O volume foi completado para 100 mL com hidróxido de sódio 0,1 M, e homogeneizado em agitador magnético (Fisatom modelo 752A), por 20 minutos. A mistura foi filtrada e foram realizadas diluições seriadas até a concentração de 0,015% (p/v) (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Após o preparo das amostras, foi realizada a leitura em espectrofotômetro de absorção no ultravioleta (Ocean Optics modelo UBS 2000+) em comprimento de onda de 273 nm e comparado com um padrão secundário de hidroclorotiazida. O ajuste do zero foi realizado com água destilada e a quantidade de hidroclorotiazida nos comprimidos foi calculada a partir das leituras obtidas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

2.7 CONTAGEM DO NÚMERO TOTAL DE MICRORGANISMOS MESOFILOS

O teste foi realizado em duplicata para todas as amostras, em capela de fluxo laminar. Foram utilizados o meio de ágar Sabouraud dextrose para avaliar o crescimento de fungos e

leveduras, e o meio de ágar caseína soja para analisar o crescimento de microrganismos aeróbicos.

Preparo das amostras: foram utilizados tubos preenchidos com 5 mL de caldo caseína soja. O comprimido foi colocado no tubo e homogeneizado em vortex até sua completa desintegração.

Preparo das placas: 1 ml da amostra dissolvida foi pipetada em placa de petri, e homogeneizado em 15 mL de ágar Sabouraud dextrose ou ágar caseína de soja pela técnica de *Pour Plate*. Depois do ágar solidificado, as placas foram mantidas em temperatura controlada de $32,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 dias para as amostras com ágar caseína soja e em $22,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 7 dias para o ágar Sabouraud dextrose.

Ao final do tempo determinado foi observado se houve o crescimento ou não de fungos e colônias de bactérias.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TESTE DE DETERMINAÇÃO DE PESO

Os valores da massa obtida no teste de determinação de peso estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados obtidos no teste de determinação de peso, para as amostras R1, G1, G2, S1 e S2.

	R1	Amostra G1	Amostra G2	Amostra S1	Amostra S2
Maior peso encontrado (g)	0,117	0,110	0,133	0,125	0,127
Menor peso encontrado (g)	0,107	0,104	0,123	0,121	0,123
Peso Médio	0,112	0,108	0,127	0,122	0,125
Mais 7,5%	0,120	0,116	0,136	0,131	0,134
Menos 7,5%	0,103	0,099	0,117	0,112	0,113
Desvio Padrão	0,0027	0,0014	0,0027	0,0012	0,0014
C.V (%)	2,410	1,296	2,125	0,983	1,120
Resultados	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Segundo critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010) para comprimidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$, sendo tolerados não mais que duas unidades fora deste limite, mas nenhuma unidade acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Desta forma, todas as amostras analisadas foram aprovadas neste parâmetro de qualidade (Tabela 1).

A finalidade do teste de determinação de peso é informar a uniformidade entre cada unidade de comprimidos do lote, sendo essencial no controle de qualidade e no processo de produção dos comprimidos (BORTOLUZI, 2008). O peso dos comprimidos pode influenciar na concentração do medicamento, devendo ser ajustado o processo de compressão da máquina quando detectado pelo controle de qualidade a não homogeneidade de peso (PEIXOTO et al., 2005).

Duarte e colaboradores (2013) analisaram comprimidos de paracetamol 750 mg genéricos e similares. Neste estudo foi observado boa homogeneidade no peso dos comprimidos analisados, com coeficiente de variação obtido para o medicamento genérico de 0,67% e para o similar de 0,50%.

Em outro estudo realizado com comprimidos de furosemida 40 mg das quatro amostras analisadas a maior variação observada no ensaio de peso médio foi 2,29%, sendo todas aprovados no teste segundo parâmetros da Farmacopeia Brasileira (LAMOLHA et al., 2012).

3.2 TESTE DE DUREZA

Segundo parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira (2010) o teste de dureza é importante para analisar a resistência dos comprimidos a rachaduras provocadas por fricção ou queda. Nesta análise realizada no durômetro é verificada a força necessária para ruptura do comprimido, sendo um teste informativo.

Os valores obtidos nesta análise variam de 3,4 Kgf a 4,9 Kgf entre as amostras. Em estudo semelhante realizado com comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg foi obtido um valor médio de 3,5 Kgf de dureza para o medicamento referência 2,5 Kgf para o medicamento similar. Segundo os autores esta dureza foi considerada baixa, pois teve quebra dos comprimidos na retirada do blister (FERREIRA et al., 2013)

3.3 TESTE DE FRIABILIDADE

Os resultados do teste de friabilidade estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados obtidos no Teste de friabilidade de comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg

	R1	Amostra G1	Amostra G2	Amostra S1	Amostra S2
Peso Inicial	2,203g	2,140g	2,514g	2,423g	2,445g
Peso Final	2,197g	2,134g	2,482g	2,412g	2,435g
Perda (%)	0,27	0,28	1,27	0,45	0,40
Resultados	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010) o teste de friabilidade determina a resistência dos comprimidos quando submetidos a impactos mecânicos de aparelhagem específica, sendo considerado aceitáveis os comprimidos com perda menor ou igual a 1,5%.

Conforme demonstrado na Tabela 2, nenhuma amostra dos comprimidos analisados apresentou-se lascada, quebrada, rachada ou partida. Visto que não houve perda maior que 1,5%, todas as amostras foram aprovadas.

Para suportar os choques mecânicos durante toda a produção, transporte e distribuição ao paciente, os comprimidos precisam apresentar friabilidade e dureza apropriada. Além disso comprimidos muito friáveis podem interferir na dissolução e desintegração do fármaco, atrapalhando a eficácia terapêutica do medicamento (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018)

Em um estudo de equivalência farmacêutica realizado em comprimidos de bupropiona foram testadas 11 amostras, sendo que três apresentaram-se menos friáveis quando comparadas ao medicamento de referência. No entanto, foram aprovadas por não ultrapassarem o valor estabelecido na Farmacopeia Brasileira de 1,5% de perda (CASTRO, 2010).

Duarte (2013) realizou testes físicos de controle de qualidade em comprimidos de paracetamol 750 mg similares e genéricos. A maior perda observada para os medicamentos similares foi de 0,33% e para os medicamentos genéricos foi de 0,20%.

3.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Os resultados do teste de desintegração encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3. Teste de desintegração de comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg

	R1	Amostra G1	Amostra G2	Amostra S1	Amostra S2
Tempo de desintegração em segundos	120	100	767	70	36
Resultados	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

A desintegração dos comprimidos está diretamente relacionada com a absorção, biodisponibilidade e ação terapêutica do medicamento (PEIXOTO, 2005). Se houver maior compactação do granulado, esta pode influenciar a liberação do fármaco, interferindo no tempo de desintegração (LIMA et al., 2006).

Os resultados obtidos na desintegração dos comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg estão dentro dos parâmetros preconizados pela Farmacopeia Brasileira (2010), que é de 30 minutos para comprimidos não revestidos.

Em uma análise semelhante feita por Linsbinski (2008), três amostras de comprimidos de captopril 25 mg se desintegraram em menos de 30 minutos, sendo aprovadas neste parâmetro. Outro estudo realizado com comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg foi observado que o medicamento de referência desintegrou-se em um tempo de 36 segundos e a amostra que demorou o maior tempo foi o medicamento genérico foi de 3 min 20 seg., ambas dentro do limite de 30 minutos estabelecido na Farmacopeia Brasileira (2010) (BUENO et al., 2010).

3.5 TESTE DE DOSEAMENTO

Os resultados obtidos no teste de doseamento encontram-se descritos na Tabela 4.

Tabela 4. Valores obtidos no teste de doseamento de comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg

	R1	Amostra G1	Amostra G2	Amostra S1	Amostra S2
Média (%)	104,87	101,82	99,73	102,42	108,74
Desvio Padrão	1,23	2,05	5,81	4,38	4,15
C. V (%)	1,17	1,97	5,67	4,17	3,83
Resultados	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Reprovado

Segundo critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010), para comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, o teor estabelecido pode variar de 93% a 107% da quantidade

especificada no rótulo. De acordo com os resultados obtidos, a maioria das amostras (80%) foram aprovados no teste de doseamento, sendo os valores dentro dos limites aceitáveis de 93% a 107% da concentração de substância ativa. Uma das amostras (S2) apresentou a média de 108,74% no teor de substância ativa, valor acima do limite especificado e por isso, considerada reprovada.

Em estudo de comprimidos de dipirona sódica 500 mg no teste de doseamento foram encontrado resultados semelhantes ao obtido neste trabalho, onde amostras de comprimidos genéricos e similares apresentaram resultados acima do valor descrito na Farmacopeia Brasileira que é de 95% a 105% para comprimidos de 500 mg, para a amostra de comprimidos genéricos o valor encontrado foi de 111,14% e o similar foi de 116,46% estando bem acima do valor estabelecido, sendo considerado reprovado neste teste (LANNA et al., 2013).

Uma análise de determinação de teor de comprimidos de ibuprofeno 600 mg foram encontrados os seguintes resultados, medicamento de referência 68,11% o genérico 94,61% e o similar 102,30%, analisando os valores especificados na Farmacopeia Brasileira a concentração ideal para ibuprofeno 600 mg é de 90% a 110%, sendo assim o medicamento de referência encontra-se reprovado (SOUZA; OLIVEIRA, 2018).

3.6 TESTE DE CONTAGEM DO NÚMERO TOTAL DE MICRORGANISMOS MESOFILOS

Os testes foram realizados em duplicatas para garantir o resultado, não sendo observado o crescimento de bactérias e fungos nas amostras testadas, encontram-se aprovadas segundo parâmetros da Farmacopeia Brasileira (2010).

Um dos fatores importantes na produção de medicamentos é o controle de qualidade na análise do desenvolvimento das formulações, devendo levar em consideração a garantia de qualidade desde a matéria prima até o produto final. Com a segurança microbiológica evita possíveis implicações no produto como modificação de características físicas, alteração da estabilidade entre outros. (YAMAMOTO et al., 2004).

3.7 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Os resultados obtidos no teste de dissolução estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados obtidos no teste de dissolução dos comprimidos de Hidroclorotiazida 25 mg

Amostras	Substância ativa dissolvida (%)	Média±	Desvio padrão
R1	98,6	97,00±	2,26
R1	95,41		
R1	93,94		
R1	98,85		
R1	99,50		
R1	95,74		
G1	89,36	95,06±	9,80
G1	87,07		
G1	95,58		
G1	92,47		
G1	114,40		
G1	91,48		
G2	105,56	94,29±	6,45
G2	95,25		
G2	95,90		
G2	87,07		
G2	89,52		
G2	92,47		
S1	89,36	89,82±	3,59
S1	85,59		
S1	90,01		
S1	89,52		
S1	96,39		
S1	88,05		
S2	93,51	97,43±	4,83
S2	96,23		
S2	100,81		
S2	92,14		
S2	105,23		
S2	96,56		

O teste de dissolução é de grande importância na análise de liberação do medicamento em seu local de absorção (BRUM et al., 2012). Segundo especificado na Farmacopeia Brasileira (2010) o teste de dissolução tem uma tolerância de (Q = 60%) mais 5% dissolvida em 30 minutos. Analisando os resultados todos obtiveram uma dissolução maior que 65%, sendo consideradas aprovadas.

Em estudo realizado com quatro amostras de comprimidos de hidroclorotiazida 25 mg, foi observado que uma das amostras obteve o valor de 63,92% no teste dissolução. Porém, esse resultado é considerado satisfatório, pois segundo os parâmetros da monografia utilizada os comprimidos devem estar dissolvidos em um valor acima de 60,0 % até o período de 30 minutos de ensaio (BUENO et al., 2010).

Em uma análise realizada com quatro amostras de comprimidos de propranolol 40 mg, duas das amostras tiveram uma dissolução acima de 82%, valor especificado pela Farmacopeia Americana, portanto, sendo aprovadas (RODRIGUES et al., 2006).

4 CONCLUSÃO

De acordo com os testes realizados pode-se concluir que todas as amostras apresentaram resultados dentro dos limites estabelecidos na Farmacopeia Brasileira, sendo aprovados nos testes de determinação de peso, dureza, friabilidade, desintegração e dissolução. Com exceção de uma amostra de medicamento similar que foi reprovada no teste de doseamento. Em relação a análise de controle microbiológico por meio do teste de contagem total de micro-organismos mesófilos não ocorreu crescimento fúngico e bacteriano nas amostras em duplicata. Desta forma, com os resultados obtidos pode-se analisar a importância do controle de qualidade em laboratórios e indústrias, conforme os requisitos preconizados, e assim, garantir a qualidade dos medicamentos comercializados.

REFERÊNCIAS

BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência farmacêutica e estudo comparativos dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disciplinarum Scientia série: Ciências da Saúde**, v. 8, n. 1, p. 21-38, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº17, de 16 de Abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **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. Brasília, 2010.

BRUM, T. F.; LAPORTA, L. V.; JÚNIOR, F. R. P.; GONÇALVES, C. A.; SANTOS, M. R. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2012.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12ed. São Paulo: AMGH, p. 2112. 2012.

BUENO, C. S.; WEBER, D.; MOREIRA, A. C. Avaliação da qualidade de quatro especialidades farmacêuticas contendo hidroclorotiazida. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 91, n. 3, p. 126-132, 2010.

CASTRO, V. L. Estudos de Equivalência Farmacêutica com Comprimidos do Cloridrato de Bupropiona em Medicamentos Similar e de Referência. Dissertação de Mestrado. Universidade Católica de Goiás. Goiânia, 2010.

CORRÊA, T. D.; NAMURA, J. J.; SILVA, C. A. O.; CASTRO, M. G.; MENEGHINI, A.; FERREIRA, C. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 31, n. 2, p. 91-101, 2005.

DIAS, Y. G. Espectroscopia NIR e calibração multivariada aplicadas ao controle de qualidade de gases combustíveis naturais e derivados do petróleo. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2011.

DUARTE, D. F. Testes físicos de controle de qualidade em comprimidos de paracetamol 750mg similares e genéricos. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariqueme/RO, 2013.

FERREIRA, T. F.; MOURÃO, A. S. R.; RIBEIRO, L. A. L.; FREITA, M. B. Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e genéricos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 63-68, 2013.

LAMOLHA, M. A.; RODRIGUES, A. C. P.; SILVA, B. C.; GRANATA, F. C.; PODAVIN, G. S.; LIMA, J. C. O. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40mg. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93 n. 1, p. 17-21, 2012.

LANNA, E. G.; LEÃO, G. R.; SIQUEIRA, A.; SOARES, A. F. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica da Faminas**, v. 9, n. 3, p. 11-22, 2013.

LIMA, A. C.; MICHELIN, D. C.; SANTOS, M. R. C.; PAGANELLI, M. O.; IGNÁCIO, R. F.; CHAUD, M. V. Força de Compressão e Umidade no Perfil de Dissolução da Hidroclorotiazida. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 1, p. 104-107, 2006.

LINSBINSK, L. M.; MUSY, C. M.; MACHADO, S. R. P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 3, p. 214-219, 2008.

OPERTO, M. A.; CASTELLANO, P. M.; KAUFMAN, T. S. Evaluacion y analisis de parametros de calidad de comprimidos de paracetamol. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 603-607, 2008.

PEIXOTO, M. M.; JÚNIOR, A. F. S.; SANTOS, C. A. A.; JÚNIOR, E. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 69-73, 2005.

QUEIROZ, M. G.; AQUINO, M. L. A.; BRITO, A. D. L.; MEDEIROS, C. C. M.; SIMÕES, M. O. S.; TEIXEIRA, A. Hipertensão arterial no idoso - doença prevalente nesta população: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 22590-22598, 2020.

RIBEIRO, C. C.; ANDRADE, G. M. M.; COUTO, R. O. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de comprimidos contendo hidroclorotiazida. **Infarma**, v. 30, n. 1, p. 5-9, 2018.

RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; CRUZ, A. P.; FOPPA, T.; CARDOSO, T. M.; SILVA, M. A. S. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3-4, p. 17-18, 2006.

SOUZA, O. S.; OLIVEIRA, C. M. R. C. M. Determinação do teor de ibuprofeno em medicamento de referência, genérico e similar, por espectrofotometria ultravioleta-visível, em uma farmácia comunitária do município de Jaguaquara, Bahia. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 12, n. 42, p. 1161-1168, 2018.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F. S.; VILANOVA, C. M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, 2004.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4ed. Stamford: Appleton & Lange. p. 768. 1999.

YAMAMOTO, C. H.; PINTO, T. J. A.; MEURER, V. M.; CARVALHO, A. M.; REZENDE, P. Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fitoterápicos produzidos na zona da mata. IN: Anais do 2º Congresso Brasileiro de Extensão Universitária Belo Horizonte 2004, Belo Horizonte. Anais. Minas Gerais. 2004.