

Comparação dos parâmetros de qualidade de comprimidos genéricos e similares em relação ao referência

Comparison of quality parameters of generic and similar tablets in relation to the reference

DOI:10.34119/bjhrv5n6-062

Recebimento dos originais: 11/10/2022

Aceitação para publicação: 14/11/2022

Nathália Lohamy da Silva Vidal

Discente do curso de Farmácia pelo Centro Universitário Ingá

Instituição: Centro Universitário Ingá (UNINGÁ)

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

E-mail: nathalia18vidal@gmail.com

Bárbara Longhini Gonzalez

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade de Maringá

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

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

E-mail: longhini.barbara@gmail.com

João Carlos Palazzo de Mello

Doutor em Ciências Naturais pela University of Munster, Alemanha.

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

Endereço: Av. Colombo, 5790, Zona S7, 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: prof.danielaaraujo@uninga.edu.br

RESUMO

A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos corresponde à comprovação de que ambos contêm o mesmo fármaco; isso é; mesmo sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa; mesma concentração; forma farmacêutica e via de administração; podendo ou não conter excipientes idênticos. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar o controle de qualidade físico-químico de comprimidos genéricos, similares e referência, a fim de avaliar a qualidade dos produtos e verificar se apresentam equivalência farmacêutica. Para isso, foram utilizadas as metodologias preconizadas na 6^o edição da Farmacopeia Brasileira e realizados os testes de: peso médio, dureza, friabilidade, dissolução, desintegração e doseamento. De acordo com os resultados dos testes, foi possível observar que as amostras testadas cumpriram os requisitos de qualidade conforme os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira 6^a edição.

Palavras-chave: Atenolol, cloridrato de tioridazina, entacapona, mesalazina.

ABSTRACT

Pharmaceutical equivalence between two drugs corresponds to proof that both contain the same drug; That is; same salt or ester of the same therapeutically active molecule; same concentration; pharmaceutical form and route of administration; may or may not contain identical excipients. Thus, the objective of this work was to carry out the physicochemical quality control of generic, similar and reference pills, in order to evaluate the quality of the products and verify if they present pharmaceutical equivalence. For this, the methodologies recommended in the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia were used, thus performing tests such as average weight, hardness, friability, dissolution, disintegration and dosing. According to the test results, it was possible to observe that the tested samples fulfilled the quality requirements according to the parameters described in the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition.

Keywords: Atenolol, thioridazine hydrochloride, entacapone, mesalazine.

1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica vem constantemente evoluindo, passando por grandes transformações, pautadas no desenvolvimento da ciência e tecnologia, as quais vão desde novos produtos (medicamentos complexos não biológicos) a alternativas mais econômicas e tradicionais como: genéricos, similares e biossimilares. Assim, facilitando o acesso aos tratamentos de saúde, no qual, muitas vezes, tornam os medicamentos mais baratos e com fácil acesso à grande parte da população brasileira, pois, esses medicamentos apresentam, em média, preços no mínimo 35% menores que os dos medicamentos “de marca ou referência”. (DAVIS, et al, 2017).

Muito se discute sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos genéricos e similares comercializados no Brasil. Por isso, no setor de controle de qualidade de uma indústria farmacêutica, os laboratórios físico-químico, microbiológico e biológico são responsáveis pela realização dos ensaios de qualidade dos produtos acabados. Deste modo, os ensaios de qualidade abrangem testes que analisam se os produtos estão em consonância com as especificações da legislação vigente que constam na monografia do medicamento na Farmacopeia Brasileira, ou em outro compêndio oficial. (BRASIL, Farmacopeia Brasileira 6^aed. 2019).

Segundo o Conselho Federal de Farmácia (2011), medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. No Brasil, os medicamentos são classificados como genéricos, de referência e similares. Os medicamentos genéricos são produzidos a partir do momento em que a patente de um medicamento referência expira. Isso ocorre quando a empresa detentora da

patente, normalmente aquela que desenvolveu o medicamento, promoveu seus testes de eficácia e segurança, registrou e explorou sua comercialização por um dado tempo. Após esse período, a empresa perde o direito de comercialização exclusiva do produto. (MOREIRA. et al, 2017).

Os genéricos são comercializados pelo nome do seu princípio ativo e não possuem marca. Os medicamentos referência são o resultado da pesquisa de um fármaco inovador, detendo a patente junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Os similares são medicamentos semelhantes ao de referência que possuem a mesma concentração de ativo, forma farmacêutica e via de administração, contendo nome comercial, porém não são detentores de patentes. (SILVA. et al, 2017).

Os produtos genéricos se encontram disponíveis no mercado brasileiro desde 1999, regulamentados pela ANVISA com a promulgação de Lei nº 9.787, que teve como objetivo a implementação de uma política consistente de facilitar o acesso a tratamentos medicamentosos no país. Todavia, o medicamento genérico é aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, sendo administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do respectivo medicamento referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes ao de referência e podendo ser com este intercambiável (ANVISA,2020).

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 17/2010 que dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, diz que o controle de qualidade é o conjunto de técnicas e atividades operacionais utilizadas para monitorar o cumprimento dos requisitos da qualidade especificada, que está diretamente relacionado a equivalência farmacêutica. Assim, os estudos de Equivalência Farmacêutica destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio da análise comparativa entre o medicamento teste e o medicamento de referência. (TEODORO. et al,2020).

Outra exigência da equivalência farmacêutica é a comprovação da adequação aos parâmetros farmacopeicos (pureza, concentração, identidade, potência). Contudo, as características físico-químicas inerentes ao próprio fármaco, bem como a natureza dos excipientes que compõe a formulação e as técnicas de fabricação empregadas na produção da forma farmacêutica, afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência. Conforme a Farmacopeia Brasileira (2019), entre os métodos físico-químicos aplicáveis a comprimidos, estão: friabilidade, desintegração dureza e determinação de peso.

Dessa forma, a intercambialidade, substituição do medicamento referência pelo seu genérico, é assegurado por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação *in vitro*,

por meio dos estudos de equivalência farmacêutica, e *in vivo*, com os estudos de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária na solicitação de registro de medicamento. Para que ocorra a intercambialidade entre os medicamentos, faz-se necessária a realização de testes físico-químicos que comprovem a equivalência farmacêutica e também testes clínicos para a bioequivalência que comprovem sua igualdade ao de referência. Sendo assim, a segurança de um medicamento, seja qual for sua classe, está intimamente relacionada à sua qualidade. (SILVA, et al,2017).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi comparar os parâmetros de qualidade dos medicamentos genéricos e similares em relação ao medicamento referência realizando o controle de qualidade físico-químico desses comprimidos distribuídos pelo Programa Farmácia Solidária de Maringá- PR.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste estudo, foram empregadas amostras de medicamentos genéricos, similares e referência, os quais foram adquiridos pelo programa Farmácia Solidária do município de Maringá do estado do Paraná e também pela farmácia escola do Centro Universitário Ingá (Uningá).

Os comprimidos obtidos foram; Atenolol 50 mg (Genérico e Referência); Entacapona 200 mg (Similar); Cloridrato de Tioridazina 100 mg (Similar), Mesalazina 500 mg (Referência) identificados como G (genérico); e R (referência); e S (similar). Os testes realizados foram: determinação de peso, friabilidade, dureza, desintegração, dissolução e doseamento conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6^o edição.

2.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

Foram pesados 20 comprimidos individualmente de cada produto em balança semi-analítica. Somou-se os 20 comprimidos e dividiu-se por 20, obtendo-se à média. Em seguida, foi realizado a determinação da variação percentual do peso dos comprimidos em relação à média.

2.2 TESTE DE DUREZA

Para este teste, foram utilizados 10 comprimidos de cada amostra, segundos os critérios descritos na Farmacopeia Brasileira. A avaliação da dureza foi realizado em aparelho denominado durômetro (Nova Ética Modelo-298)

2.3 TESTE DE FRIABILIDADE

Foram pesados um total de 20 comprimidos das amostras de Atenolol, Ablok e Mesalazina, e anotado seu valor inicial. Após a pesagem, os comprimidos foram transferidos para o tambor do aparelho no friabilômetro, (modelo 300) Nova Ética. Os comprimidos foram submetidos à ação do aparelho e retirou-se depois de efetuadas 100 rotações (25 rpm/min) por 4 minutos. Após o teste, os comprimidos íntegros e livres de pó foram recolhidos e novamente pesados para calcular a diferença entre o peso inicial e o peso final representando a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido.

2.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração foi realizado com 6 comprimidos de cada amostra, que foram submetidos à ação da aparelhagem desintegrador (Modelo 301-AC) Nova Ética. Foi colocado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, utilizando água destilada a $37\pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Foi anotado o tempo necessário para completa desintegração dos comprimidos.

2.5 TESTE DE DOSEAMENTO

Para determinar a quantidade de substância ativa em cada amostra, foram utilizados 20 comprimidos que foram pulverizados com auxílio de gral e pistilo. Esse teste foi aplicado somente dos comprimidos de Atenolol (genérico e referência) e Mesalazina (referência). Não sendo possível, realizar nos outros dois medicamentos, pois, não foi encontrado o padrão do mesmo, impossibilitando a realização do teste de doseamento e dissolução.

2.6 PREPARO DAS AMOSTRAS DE ATENOLOL (GENÉRICO E REFERÊNCIA)

Uma quantidade de pó equivalente a 1mg/ml de atenolol de cada amostra foi pesada em triplicata e foram adicionados 50 mL de metanol, no qual foi colocado no ultrassom por 5 minutos e depois filtrado. Após isso, foi transferido 1ml da amostra para um balão de 10 mL, e foi completado com o mesmo solvente. Em seguida, foi realizada a leitura em espectrofotômetro de absorção no ultravioleta em comprimento de onda de 275nm e comparado com a solução de atenolol (substância grau farmacêutico – Galena 99,5%).

2.7 PREPARO DAS AMOSTRAS DE MESALAZINA (REFERÊNCIA)

Para análise, transferiu-se o equivalente a 50 mg de mesalazina, previamente triturada, para um balão volumétrico de 100 ml, adicionou-se cerca de 50 ml de HCL 0,5 M e deixou-se

em banho de ultrassom por 10 minutos. Em seguida, completou-se o volume com o mesmo solvente, obtendo-se solução com a concentração de 500 µg/ml. A solução foi homogeneizada e filtrada, e após, 5 ml do filtrado foram transferidos para um balão volumétrico de 100 ml. Completou-se o volume com HCL 0,5 M, obtendo-se solução com concentração de 25 µg/ml. Após homogeneização, realizou-se leituras de absorbância em comprimento de onda de 303 nm, utilizando como branco a solução de HCL 0,5 M.

2.8 TESTE DE DISSOLUÇÃO

2.8.1 Atenolol genérico e referência

O teste de dissolução foi realizado conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2019). Foi utilizado a temperatura de (37°C), tempo de (30 min) e 900 mL de água como meio de dissolução em dissolutor, aparelhagem (pás, 50 rpm). Após decorrido, o tempo especificado foi retirado uma alíquota (30 mL) de cada cuba, que foi diluída com ácido fosfórico a 0,1% (v/v) até a concentração de 10 µg/mL. Para determinar a quantidade de fármaco dissolvida no meio de dissolução foi realizada a leitura das amostras em espectrofotômetro de absorção no ultravioleta em comprimento de onda de (226,22 nm).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TESTE DE DETERMINAÇÃO DE PESO

O peso do comprimido está relacionado à quantidade de princípio ativo e excipientes utilizados na formulação. De acordo, com os parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira para comprimidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$, podendo ter apenas duas unidades fora desse limite, mas nenhum pode estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Dessa forma, as amostras de atenolol 50 mg (genérico e referência) foram aprovadas nesse parâmetro de qualidade. Entretanto, comprimidos com peso médio com 250 mg ou mais o limite de variação permitido é de $\pm 5,0\%$, podendo ter apenas duas unidades fora desse limite, mas nenhum pode estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem especificada. Desse modo, os comprimidos de Mesalazina 500 mg (referência); Entacapona 200 mg (similar) e Cloridrato de Tioridazina 100 mg (similar) também, foram aprovadas nesse parâmetro de qualidade.

Os resultados do ensaio de determinação de peso correspondentes aos comprimidos estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Determinação de peso dos comprimidos

	AAtenolol	Atenolol	Mesalazina	Entacapona	Tioridazina
	Referência Genérico		RReferência	Similar	Similar
Maior Peso	0,137	0,224	0,768	0,749	0,325
Menor Peso	0,132	0,216	0,754	0,670	0,313
Peso Médio	0,13525	0,2186	0,76315	721,8	0,31975
Desvio Padrão	1,686	0,61043	24.67104631	2,06	4,02
Coeficiente de Variação	1,246	8,12	213,33	2,55	24,83
	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

3.2 TESTE DE DUREZA

O ensaio de dureza dos comprimidos, pode ser classificado como teste de resistência mecânica, ou seja, é empregado uma força mecânica sobre os comprimidos até que os comprimidos se quebrem, anotando a força que foi utilizada até a ruptura. De acordo com os resultados obtidos nos medicamentos atenolol (genérico e referência) e Mesalazina (referência) o medicamento que necessitou de emprego de mais força para a ruptura foi o comprimido Mesalazina (referência), com uma média de 98,06 N, o Atenolol (genérico) 29,41 N, e Atenolol (referência) 49,03 N necessitaram de força inferior ao do medicamento Mesalazina.

3.3 TESTE DE FRIABILIDADE

Os comprimidos submetidos ao ensaio de friabilidade foram Atenolol (genérico e referência) e Mesalazina (referência), pois, esse teste é realizado apenas em comprimidos não revestidos. Portanto, a amostra é considerada aprovada quando a perda de massa dos comprimidos não é superior a 1,5%. Desse modo, nenhum dos resultados apresentou perdas maiores que 1,5%, todos os comprimidos foram aprovados no teste de acordo com o critério estabelecido na Farmacopeia Brasileira. Os resultados do teste de friabilidade podem ser observados na tabela 2.

Tabela 2. Resultados obtidos no teste de friabilidade dos comprimidos.

	Atenolol (Genérico)	Atenolol (Referência)	MESALAZINA (Referência)
Peso inicial (g)	43.692	37.458	43.651
Peso final (g)	43.697	37.452	43.664
Perda (%)	0,029%	0,016%	0,029%
Resultado	APROVADO	APROVADO	APROVADO

Fonte: os autores

Teodoro *et al.* (2020) realizaram uma comparação dos parâmetros de qualidade de comprimidos de atenolol genéricos e similares em relação ao medicamento referência. No teste de friabilidade, os autores obtiveram perda de 0,387% no medicamento referência e de 0,066% no medicamento genérico.

3.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O ensaio de desintegração foi realizado com 6 comprimidos de cada amostra, utilizando água destilada a 37 ± 1 °C como líquido de imersão em equipamento desintegrador (Nova Ética modelo 301-AC). Foi observado o tempo necessário para que os 6 comprimidos de cada amostra estivessem completamente desintegrados (sem núcleo palpável) (Tabela 3). Todos os comprimidos testados cumpriram o teste, já que desintegraram em tempo inferior a 30 minutos.

Tabela 3. Resultados obtidos no teste de desintegração dos comprimidos.

Atenolol (Genérico)	Atenolol (Referência)	MESALAZINA (Referência)	Entacapon (Similar)	Tioridazina (Similar)
Todos os comprimidos desintegrados em 6 minutos e 24 segundos.	Todos os comprimidos desintegrados em 9 minutos e 33 segundos.	Todos os comprimidos desintegrados em 34 segundos. 44 segundos.	Todos os comprimidos desintegrados em 2 minutos e	Todos os comprimidos desintegrados em 17 minutos.
APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO	APROVADO

Fonte: os autores.

Cazedey *et.al.* (2021) em um estudo de equivalência farmacêutica entre comprimidos de dipirona genéricos, similares e referência todos os comprimidos testados se desintegraram antes do tempo limite, sendo aprovados nesse teste.

3.5 TESTE DE DOSEAMENTO

De acordo com a monografia do atenolol comprimidos descrita na Farmacopeia Brasileira, e da Mesalazina descrita na Farmacopeia Americana (USP 29, 2006) o teor pode variar de 90 a 110% do valor declarado no rótulo. Dessa forma, todas as amostras foram

aprovadas por estarem dentro do limite aceitável de 90 a 110% de substância ativa. Os resultados de teor obtidos para cada amostra estão descritas na tabela 4.

Tabela 4. Resultados obtidos no teste de doseamento.

Atenolol (Genérico)	Substância Ativa Dissolvida (%)	Atenolol (Referência) Dissolvida (%)	Substância Ativa Tioridazina
G1	107,7%	R1	100,99%
G2	108,54%	R2	109,84%
G3	107,92%	R3	109,04%
(Média±DP)	108±1,83	(Média±DP)	107±5%
Aprovado		Aprovado	

Buzzi, V *et.al* (2007) em uma avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol 50 mg genéricos e similares as amostras analisadas apresentaram teor entre 91% a 110% do valor declarado, estando aprovadas nesse parâmetro. Entretanto, em uma metodologia desenvolvida e validada por Moharana, *et.al* (2011) o teor médio encontrado para Mesalazina 400 mg foi de 95,66% ±0,61, já para amostras de Mesalazina 800 mg, foi de 97,71% ± 1,91%. Os resultados obtidos para mesalazina no presente trabalho encontram-se em conformidade com os valores preconizados pela Farmacopeia Americana (2006).

3.6 TESTE DE DISSOLUÇÃO

A biodisponibilidade de um medicamento está relacionada com a dissolução que o comprimido apresenta. Os valores obtidos no teste de dissolução dos comprimidos de atenolol 50 mg estão descritos na tabela 5.

Tabela 5. Resultados obtidos no teste de dissolução dos comprimidos de Atenolol 50 mg

GENÉRICO ATIVA DISSOLVIDA (%)	SUBSTÂNCIA	REFERÊNCIA	SUBSTÂNCIA ATIVA DISSOLVIDA (%)
G1	123,57%	R1	93,89%
G2	130,00%	R2	91,6%
G3	106,64%	R3	89%
G4	125,50%	R4	94%
G5	133,95%	R5	97%
G6	127,97%	R6	95%
(Média±DP)	124,61± 9,51	(Média±DP)	93,42± 2,78
APROVADO		APROVADO	

Fonte: os autores.

A Farmacopeia Brasileira (2019) estabelece para comprimidos de atenolol o valor de Q (porcentagem da quantidade declarada de atenolol) de 80% e o tempo do teste de 30 min. Sendo assim, para ser aprovado na primeira etapa do ensaio de dissolução, os seis valores tem que ser iguais ou maiores que $Q + 5\%$ (85%). Todos os valores obtidos na dissolução foram superiores a 85%, sendo aprovados neste parâmetro de qualidade.

Buzzi (2006) em um estudo comparativo entre medicamentos de atenolol referência, genérico e similar, obteve os valores de porcentagem dissolvida de 88,54% no medicamento referência, 106,10% no medicamento genérico e 96,66% no medicamento similar demonstrando que os resultados obtidos neste teste estão de acordo com o estudo citado.

4 CONCLUSÃO

De acordo com os testes realizados pode-se concluir que os medicamentos testados (genérico, similar e referência) demonstram estar adequados na avaliação de qualidade, pois, cumprem as especificações farmacopeicas, apresentando resultados compatíveis nos testes de peso médio; dureza; friabilidade; desintegração, dissolução e doseamento. Assim, conclui-se que as mostras analisadas estão em conformidade com os parâmetros de qualidade testados.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Farmacopeia Brasileira 6^oed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA, 2019.

BUZZI, V.; ROSSETO, K.; ZÉTOLA, M.; PEZZINI, B. R.; BAZZO, G. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de atenolol: Estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 10, n. 3, p. 119-122, set./dez. 2006. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/viewFile/2267/1865>. Acesso em: 05 abr.2022.

CALDAS, C.; NEVES, F. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno: por meio do teste perfil de dissolução. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 4, p. 977-985, 2019. Disponível em: https://secure.unisagrado.edu.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v38_n4_2019/salusvita_v38_n4_2019_art_08.pdf. Acesso em: 20 ago. 2022.

CORIDIOLA, J.; PELEGRINI, D. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **Revistas de Saúde e Biologia**, Vol 11, n.1, p.48-57, 2016. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/942/783>. Acesso em: 03 jun. 2022.

MIDORISATO, C. Avaliação e comparação da qualidade de comprimidos revestidos de mesalazina dispensados na farmácia escola da UFSC. Centro de Ciências da Saúde, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/159952/TCC%20CINTYA%20MIDORISATO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em maio. 2022.

MOHARANA, A.; BANERJEE, M.; PANDA, S.; MUDULI, J. Development and validation of UV spectrophotometric method for the determination of mesalamine in bulk and tablete formulation. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v.3. p. 19-21, 2010. Acesso em maio. 2022.

OLIVEIRA, J.; GONZALEZ, B. Análise do peso médio, resistência mecânica e desintegração de comprimidos genéricos de varfarina sódica. *Braz J. of Develop*, 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/16872/13762>. Acesso em ago. 2022.

OLIVEIRA, K.; PONTES, F.; CERQUEIRA, L. Avaliação da qualidade de comprimidos e cápsulas de atenolol. **Cadernos da Escola de Saúde**, Vol 18, n.2, p. 43-54, 2019. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/4477-Texto%20do%20artigo-19540-1-10-20200211%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/4477-Texto%20do%20artigo-19540-1-10-20200211%20(2).pdf). Acesso em: 15 jul. 2022.

OLIVEIRA, R.; BERNARDI, L.; SILVA, I. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 2014. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/113/111>. Acesso em: 12 jun.2022.

PEREIRA, F.; TEODORO, E. Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. *Braz J. of Develop*, 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/16872/13762>. Acesso em ago.2022

PEZZINI, Bianca Ramos et al. Applications of USP apparatus 3 in assessing the in vitro release of solid oral dosage forms. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. São Paulo. p. 1-8, 2015.

SILVA, B.; DAVIS, R.; MOREIRA, J. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Colet**, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/zdJBkFCB9tKdFSg897P4Bvb/abstract/?lang=pt#:~:text=Conclus%C3%A3o,j%C3%A1%20se%20encontram%20em%20desenvolvimento>. Acesso em 15 jun.2022.

SILVA, T.; MELLO, J. Estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de cloridrato de metformina genéricos e similares. *Ciências Farmacêuticas*, 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/12110>. Acesso em set.2022

SOUSA, M.; SILVA, T. Estudo de quivalência farmacêutica entre comprimidos de furosemida similares e genéricos. *Ciências Farmacêuticas*, 2020. Disponível em: <https://oaji.net/articles/2020/3425-1586892398.pdf>. Acesso em set. 2022.

TEODORO, E.; SILVA, T. Comparação dos parâmetros de qualidade de comprimidos de atenolol similares e genéricos em relação ao medicamento referência. **Ciências Farmacêuticas**, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/347461197_COMPARACAO_DOS_PARAMETROS_DE_QUALIDADE_DE_COMPRIMIDOS_DE_ATENOLOL_SIMILARES_E_GENERICOS_EM_RELACAO_AO_MEDICAMENTO_REFERENCIA Acesso em 25 jul. 2022.